ÉVELYNE CHELAIN

CHIMIE ORGANIQUE

ÉVELYNE CHELAIN
NADÈGE LUBIN-GERMAIN
JACQUES UZIEL

CHIMIE ORGANIQUE

Table des matières

1 Tableau périodique **2**

1. Généralités 2
2. Propriétés 2
3. Chimie organique 3

2 Liaison chimique **4**

1. Structures de Lewis 4
2. Géométrie des molécules-VSEPR 4

3 Hybridation **6**

4 Liaisons de faible énergie **8**

1. Forces de van Der Waals 8
2. Liaisons hydrogène 8

5 Nomenclature : généralités **10**

1. Description du nom d'une molécule 10
2. Chaînes carbonées 10
3. Numérotation 11
4. Substituants 11

6 Nomenclature des molécules polyfonctionnelles **12**

1. Priorité des fonctions chimiques 12
2. Les molécules cycliques 13

7 Représentation des molécules **14**

8 Isomérie **16**

9 Représentation spatiale des molécules **18**

10 Conformations **20**

1. Cas du butane 20
2. Cas du cyclohexane 21
3. Cas du cyclohexane substitué 21

11 Chiralité **22**

1. Introduction 22
2. Centre asymétrique 22
3. Activité optique 23

12 Configuration **24**

1. Configuration absolue d'un carbone asymétrique 24
2. Configuration d'une double liaison 25

13 Énantiomérie et diastéréoisomérie **26**

1. Énantiomérie 26
2. Diastéréoisomérie 27

14 Effets inductifs **30**

1. Définition 30
2. Les groupements et leur effet 30
3. L'acidité 31
4. Le moment dipolaire 31

15 Effets mésomères **32**

1. Définition 32
2. Les groupements et leur effet 33
3. Quelques exemples d'effets mésomères 33

16 Effets électroniques et acidité **34**

1. Introduction 34
2. Effets inductifs 34
3. Effets mésomères 35

17 Aspect énergétique des réactions chimiques **36**

1. Définitions 36
2. Postulat de Hammond 37

18 Contrôles cinétique et thermodynamique **38**

Principe de Curtin-Hammett 38

19 Chimie verte **40**

1. Généralités 40
2. Les principes 40

20 Solvants **44**
1. Les propriétés physico-chimiques 44
2. Influence des solvants sur les réactions 44
3. les solvants verts 45
4. Les solvants biosourcés 46

21 Réactivité en chimie organique **48**
1. Règles d'écriture des mécanismes 48
2. Espèces réactionnelles 49
3. Types de réactions chimiques 51

22 Alcanes **52**
1. Propriétés des alcanes 52
2. Réactivité des alcanes 53

23 Alcènes : préparation et additions électrophiles **54**
1. Préparation des alcènes 54
2. Additions électrophiles sur les alcènes 55

24 Alcènes : réduction et oxydation **58**
1. Hydrogénation 58
2. Hydroboration 58
3. Époxydation 58
4. Dihydroxylation 59
5. Ozonolyse 59

25 Diènes **60**
1. Réaction d'addition conjuguée 60
2. Réaction de cycloaddition de Diels-Alder 61

26 Alcynes **62**
1. Préparation des alcynes 62
2. Réactivité de l'alcyne vrai : acidité 62
3. Réactivité de la liaison π 62

27 Aromaticité **64**
1. Généralités 64
2. Structure du benzène : théorie de la résonance 64
3. Stabilité du benzène 65
4. Nomenclature des composés aromatiques 65
5. Hydrocarbures aromatiques polycycliques 65

28 Chimie du benzène **66**
1. Substitution électrophile aromatique 66
2. Réactions au niveau de la chaîne latérale 67

29 Effet de substituants sur les dérivés du benzène **68**
1. Généralités 68
2. Effet de substituants en résonance avec le cycle benzénique 68
3. Orientation 70
4. Attaque électrophile sur des composés benzéniques disubstitués 71

30 Halogénoalcanes : propriétés **72**
1. Généralités 72
2. Propriétés physiques 72

31 Halogénoalcanes : réactions de substitution nucléophile **74**
1. Généralités 74
2. Substitution nucléophile d'ordre 1 74
3. Substitution nucléophile d'ordre 2 75
4. Facteurs déterminants du mécanisme 76

32 Halogénoalcanes : réactions d'élimination **78**
1. Généralités 78
2. Élimination d'ordre 1 78
3. Élimination d'ordre 2 79
4. Élimination E1cB 80
5. Compétition substitution-élimination 80

33 Organométalliques **82**
1. Introduction 82
2. Préparation des organomagnésiens 82
3. Mise en œuvre de la préparation d'un organomagnésien 83
4. Autres organométalliques 83

34 Réactivité des organomagnésiens **84**
1. Réactions de substitution nucléophile 84
2. Réactions d'addition 84

35 Alcools : propriétés **86**
1. Généralités 86
2. Propriétés physiques 86
3. Propriétés chimiques 87

36 Alcools : préparation et réactivité **88**
1. Préparation des alcools 88
2. Réactivité des alcools 89

37 Phénols **92**
1. Propriétés physiques 92
2. Propriétés chimiques et réactivité 92
3. Préparation des phénols 93

38 Éther-oxydes **94**
1. Propriétés 94
2. Préparation des éther-oxydes 94
3. Réactivité 95

39 Amines : propriétés **96**
1. Propriétés physiques 96
2. Propriétés chimiques 97

40 Amines : préparation et réactivité **98**
1. Préparation des amines 98
2. Réactivité des amines 100

41 Aldéhydes et cétones : généralités et préparation **102**
1. Généralités 102
2. Préparation 103

42 Aldéhydes et cétones : addition sur le carbonyle **104**
1. Formation d'alcools 104
2. Formation d'hydrates par addition d'eau 105
3. Formation d'hémiacétals et d'acétals par addition d'alcools 105
4. Formation d'imines ou d'énamines par addition d'amines 105
5. Formation de cyanhydrines par addition de cyanures 106
6. Addition d'ylures de phosphore : réaction de Wittig 106
7. Réduction de Wolff-Kishner 106
8. Aldéhydes et cétones α,β-insaturés 107

43 Réactivité en α des C=O **108**
1. Énols et énolates 108
2. Réactivité des énols et des énolates 108

44 Acides carboxyliques **110**
1. Généralités et propriétés 110
2. Préparation des acides carboxyliques 111
3. Réactivité des acides 113

45 Dérivés d'acides carboxyliques 114

Préparation des dérivés d'acides carboxyliques 114

46 Réactivité des dérivés d'acides carboxyliques 116

1. Hydrolyse des dérivés d'acides carboxyliques 116
2. Addition d'alcools sur les dérivés d'acides carboxyliques 116
3. Réduction des dérivés d'acides carboxyliques 117
4. Addition d'organométalliques sur les dérivés d'acides carboxyliques 117

47 Réactivité en α du carbonyle des dérivés d'acides carboxyliques 118

1. Réaction de condensation de Claisen 118
2. Cyclisation de Dieckmann 119

48 Dérivés dicarbonylés 120

1. Alkylation des dérivés dicarbonylés-1,3 120
2. Décarboxylation des β-cétoacides et des β-diacides 121
3. Synthèse malonique 121

49 Groupements protecteurs 122

1. Groupements protecteurs des alcools 122
2. Groupements protecteurs des diols 124
3. Groupements protecteurs des aldéhydes et cétones 124
4. Groupements protecteurs des amines 125

50 Terpènes 126

1. Généralités et propriétés 126
2. Monoterpènes et sesquiterpènes 127
3. Diterpènes 128
4. Triterpènes 128
5. Tétraterpènes 129
6. Polyterpènes 129

51 Stéroïdes 130

1. Généralités et propriétés 130
2. Le cholestérol 130
3. Les hormones stéroïdiennes 131

52 Alcaloïdes 132

53 Sucres 134

1. Définition 134
2. Mutarotation 134
3. Stéréochimie 135
4. Quelques sucres 135

54 Réactivité des sucres **136**
1. Glycosylation 136
2. Oxydation 137
3. Amination 137
4. Désoxygénation 137

55 Polysaccharides **138**
1. Les oligosaccharides 138
2. Polysaccharides naturels 138
3. Déterminants sanguins 139
4. Les glycosaminoglycanes 139

56 Acides aminés **140**
1. Définition 140
2. Acides aminés naturels 140

57 Propriétés des acides aminés **142**

58 Peptides et protéines **144**
1. Définitions 144
2. Représentation d'un peptide et synthèse peptidique 144
3. Structure des protéines 145
4. Rôle et classification des protéines 145

59 Lipides **146**
1. Définition 146
2. Les acides gras 146
3. Les acylglycérols 146
4. Les phosphoglycérides 147
5. Propriétés 147

60 Acides nucléiques **148**
1. Définitions 148
2. Structure primaire 149

61 ADN **150**
1. Structure bidimensionnelle 150
2. Structure tridimensionnelle 151

62 Chimie organique expérimentale **152**
1. Verrerie 152
2. Manipulation 152
3. Traitement d'une réaction 153
4. Définitions 153

63 Sécurité **154**
1. Fiches de sécurité 154
2. Déchets chimiques 154
3. Quelques règles 154
4. Pictogrammes 155
5. Données techniques 155
6. Règles de stockage 155

64 Purification **156**
1. Distillation fractionnée 156
2. Chromatographie préparative 156
3. Recristallisation 157
4. Sublimation 157

65 Analyse **158**
1. La chromatographie sur couche mince (CCM) 158
2. Le pouvoir rotatoire 158
3. Le point de fusion 159

66 Spectroscopie **160**
1. Les différentes méthodes d'analyse structurale 160
2. Comment l'énergie est-elle apportée ? 160
3. Détermination de structure 161

67 Spectroscopie infrarouge **162**
1. Généralités 162
2. Comment interpréter un spectre ? 163

68 Spectroscopie ultraviolette **164**
1. Généralités 164
2. Spectre UV 164
3. Dosage 165

69 Spectrométrie de masse **166**
1. le principe 166
2. L'impact électronique 166
3. Analyse d'un spectre 167
4. Fragmentation des molécules organiques 168

70 Résonance magnétique nucléaire **170**
1. Principe 170
2. Appareillage 171

71 RMN : déplacement chimique **172**
1. Définition 172
2. Facteurs influençant le déplacement chimique 173
3. Table de déplacements chimiques 173

72 RMN : multiplicité des signaux **174**
1. Définition 174
2. Triangle de Pascal 174
3. Les signaux 175
4. Exemples de couplages 175

73 Analyse de spectres RMN **176**
1. Trois niveaux d'information 176
2. Équivalence 177

A1 Quelques termes chimiques **178**

A2 Quelques règles de nomenclature **179**

A3 Table de pKa **180**

A4 Table d'infrarouge **181**

A5 Table de RMN 1H **182**

A6 Aldoses de la série D **184**

A7 Acides aminés naturels R-CH(NH_2)-COOH **185**

A8 Solvants **186**

Index **187**

1 Tableau périodique

Mots clés

Période, groupe, couche de valence, électronégativité, carbone

1. GÉNÉRALITÉS

Le tableau périodique des éléments ou tableau de Mendeleïev permet un classement de tous les éléments chimiques selon leur numéro atomique Z.

Les lignes du tableau sont appelées ***périodes*** ; les colonnes, ***groupes***.

L'intérêt de cette classification est que les éléments se trouvant dans un même groupe ont des propriétés chimiques proches. Ceci est dû au fait que ces éléments ont le même nombre d'électrons sur leur ***couche de valence*** c'est-à-dire sur la couche externe. Les éléments du groupe **I A** qui sont les métaux alcalins possèdent un électron sur leur couche de valence (lithium, sodium, potassium…), ceux du groupe **II A** qui sont les métaux alcalinoterreux ont deux électrons (béryllium, magnésium, calcium…), ceux du groupe **III A** trois (bore, aluminium…) et ainsi de suite jusqu'au groupe **VIII A** où la couche de valence est complète avec huit électrons (néon, argon…). Les éléments de ce dernier groupe, qui sont les gaz rares, sont chimiquement inertes du fait de la saturation de leur couche de valence.

I A	II A		III A	IV A	V A	VI A	VII A	VIII A
H								He
Li	Be		B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg		Al	Si	P	S	Cl	Ar
K							Br	
		Éléments de transition					I	

2. PROPRIÉTÉS

La lecture du tableau périodique permet de prévoir les caractéristiques des éléments.

Le rayon atomique des éléments augmente en se déplaçant de droite à gauche et de haut en bas sur le tableau.

En général, les éléments se trouvant dans la partie gauche du tableau sont des ***métaux***, ceux se trouvant à droite sont des ***non-métaux***.

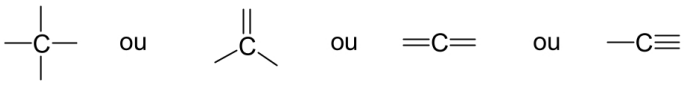
Au centre du tableau se trouvent les éléments de transition qui correspondent au remplissage des orbitales d.

L'électronégativité, qui est la capacité d'un élément à attirer vers lui le doublet électronique dans une liaison chimique, augmente en se déplaçant de bas en haut et de gauche à droite sur le tableau. Le fluor est l'élément le plus électronégatif.

3. CHIMIE ORGANIQUE

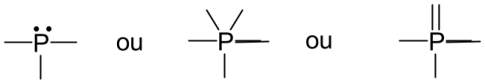
La chimie organique concerne l'étude des composés du carbone. L'atome de carbone ($Z = 6$) se trouve dans le groupe IV A et possède quatre électrons sur sa couche de valence. La configuration électronique de l'atome de carbone est : $1s^2\mathbf{2s^22p^2}$.

Du fait de ces quatre électrons, le carbone peut former quatre liaisons covalentes soit avec d'autres atomes de carbone, conduisant à des molécules comportant une chaîne carbonée linéaire, ramifiée ou cyclique plus ou moins longue, soit avec d'autres atomes. Les atomes les plus couramment rencontrés dans les molécules organiques naturelles ou non naturelles sont, outre l'atome d'hydrogène ($Z = 1$), l'azote ou le phosphore (groupe V A), l'oxygène ou le soufre (groupe VI A) et les halogènes (éléments du groupe VII A).



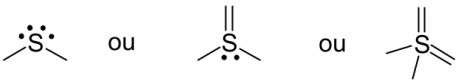
La configuration électronique de l'atome d'azote est : $1s^2\mathbf{2s^22p^3}$ (5 électrons de valence). Dans les molécules organiques, l'atome d'azote peut former trois liaisons covalentes avec d'autres atomes et il a en plus un doublet libre d'électrons.

La configuration électronique de l'atome de phosphore est : $1s^22s^22p^6\mathbf{3s^23p^3}$ (5 électrons de valence). L'atome de phosphore peut soit former trois liaisons et avoir un doublet libre d'électrons, soit former cinq liaisons covalentes.



La configuration électronique de l'atome d'oxygène est : $1s^2\mathbf{2s^22p^4}$ (6 électrons de valence). Dans les molécules organiques, l'atome d'oxygène peut former deux liaisons covalentes avec d'autres atomes et il a en plus deux doublets libres d'électrons.

La configuration électronique de l'atome de soufre est : $1s^22s^22p^6\mathbf{3s^23p^4}$ (6 électrons de valence). L'atome de soufre peut soit former deux liaisons et avoir deux doublets libres d'électrons, soit former quatre liaisons et avoir un doublet libre d'électrons, soit encore former six liaisons covalentes.



La configuration électronique de la couche de valence des halogènes est : $\mathbf{ns^2np^5}$ (avec n = 2 pour le fluor, n = 3 pour le chlore, n = 4 pour le brome, n = 5 pour l'iode). Il y a donc 7 électrons de valence. Dans les molécules organiques, les halogènes forment une liaison covalente et ont trois doublets libres d'électrons.

avec X = F, Cl, Br ou I

2 Liaison chimique

Mots clés

Lewis, règle de l'octet, Gillespie, VSEPR

1. STRUCTURES DE LEWIS

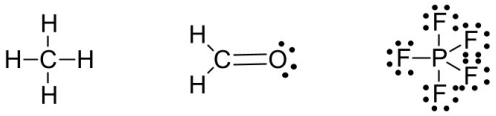
Les atomes se lient entre eux en mettant en commun les électrons de leurs couches de valence. ***Une liaison covalente résulte de la mise en commun de deux électrons. Cette liaison est représentée par un trait.***

La structure de Lewis est une représentation simple des molécules où l'on fait apparaître les liaisons et les doublets libres d'électrons.

► Règle de l'octet

Pour les atomes à partir de la deuxième période du tableau périodique (n = 2), les structures de Lewis doivent respecter la ***règle de l'octet***, c'est-à-dire que la couche de valence de chaque atome doit être saturée à huit électrons. Pour les atomes à partir de la troisième période, il peut, dans certains cas, y avoir plus de huit électrons sur la couche de valence du fait de la présence des orbitales *d*.

► Exemples



L'atome de carbone dans CH_4 forme quatre liaisons carbone-hydrogène et a donc $4 \times 2 = 8$ électrons sur sa couche de valence.

Dans la molécule CH_2O, l'atome de carbone forme deux liaisons carbone-hydrogène et une double liaison carbone-oxygène et a donc $(2 \times 2) + 4 = 8$ électrons sur sa couche de valence ; l'atome d'oxygène forme une double liaison oxygène-carbone et possède deux doublets libres ce qui fait $4 + (2 \times 2) = 8$ électrons sur sa couche de valence.

Dans la molécule PF_5, l'atome de phosphore forme cinq liaisons phosphore-fluor et a donc $5 \times 2 = 10$ électrons sur sa couche de valence (P est un élément de la troisième période) ; les atomes de fluor forment chacun une liaison fluor-phosphore et possèdent trois doublets libres ce qui fait $2 + (3 \times 2) = 8$ électrons sur la couche de valence.

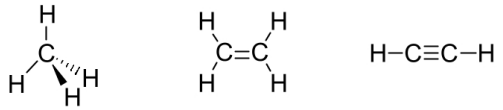
2. GÉOMÉTRIE DES MOLÉCULES-VSEPR

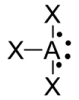
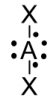
On peut prévoir la géométrie d'une molécule en appliquant les règles de Gillespie de la théorie de Répulsion des Paires Électroniques de la Couche de Valence, VSEPR (*Valence **S**hell **E**lectron **P**air **R**epulsion*).

Selon cette théorie, on doit considérer autour d'un atome central A à la fois le nombre *n* d'atomes voisins X et le nombre *m* de doublets électroniques libres E portés par A. La géométrie de la molécule AX_nE_m autour de A dépend de la somme $n + m$, de façon à ce que les atomes X et les paires E soient les plus éloignés les uns des autres.

► Exemple

La molécule de méthane CH_4 a une géométrie tétraédrique, les atomes de carbone de l'éthène $CH_2{=}CH_2$ ont chacun une géométrie trigonale et ceux de l'éthyne $HC{\equiv}CH$ une géométrie linéaire.



n + m	Formule	Géométrie	Représentation	Angle XAX	Exemple
2	AX_2	Linéaire	X—A—X	180°	BeH_2
3	AX_3	Trigonale plane		120°	$BeCl_3$
	AX_2E	Coudée		< 120°	O_3
4	AX_4	Tétraédrique		≅ 109°	CH_4
	AX_3E	Pyramidale		≅ 107°	NH_3
	AX_2E_2	Coudée		≅ 105°	H_2O
5	AX_5	Bipyramide trigonale		90° et 120°	BrF_5
	AX_4E	Bascule		90° et < 120°	SF_4
	AX_3E_2	Structure en T		90°	BrF_3
	AX_2E_3	Linéaire		180°	XeF_2
6	AX_6	Octaédrique		90°	XeF_6
	AX_5E	Pyramide à base carrée		< 90°	IF_5
	AX_4E_2	Plane carrée		90°	XeF_4

3 Hybridation

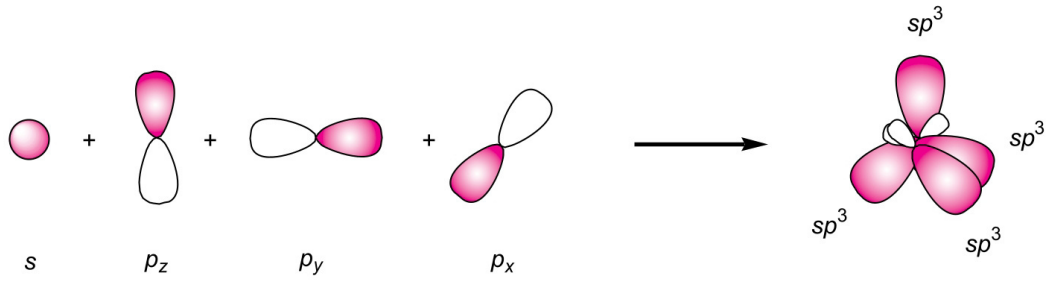
Mots clés

Orbitale, hybridation sp^3, sp^2, sp

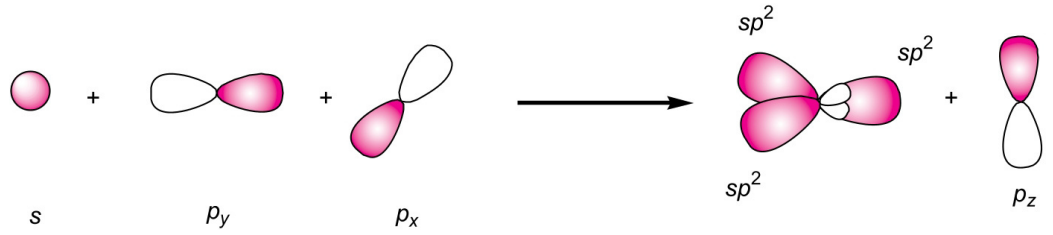
Les liaisons chimiques sont formées par recouvrement des orbitales des atomes. En ce qui concerne l'atome de carbone ($Z = 6$) dont la configuration électronique est $1s^2 2s^2 2p^2$, ce sont les orbitales atomiques de valence s et p qui participent au recouvrement.

En chimie organique pour rendre compte de la formation des différentes liaisons entre les atomes, il a été élaboré une théorie, celle de l'***hybridation***. Il s'agit d'hybrider (mélanger) les orbitales s et p d'un atome pour former de nouvelles orbitales de type sp^n (avec n = 1, 2 ou 3). Le nombre des orbitales hybrides correspond au nombre d'orbitales initiales qui ont été hybridées.

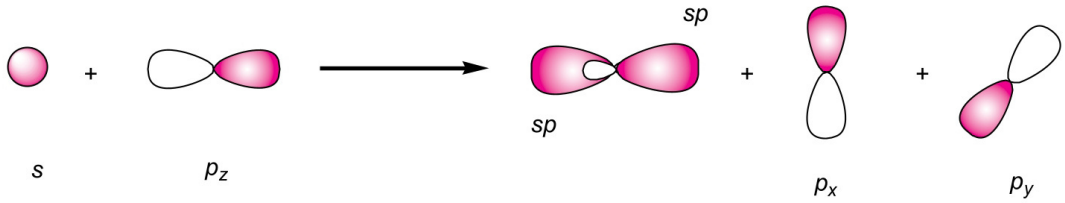
Lorsque l'on hybride l'orbitale s de l'atome de carbone avec ses trois orbitales p, on obtient quatre nouvelles orbitales hybrides sp^3 équivalentes et de même énergie, dont les axes des lobes forment entre eux des angles d'environ 109° comme dans un tétraèdre régulier.



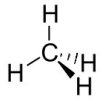
Lorsque l'on hybride l'orbitale s avec deux orbitales p, on obtient trois nouvelles orbitales hybrides sp^2 équivalentes, dont les axes des lobes forment entre eux des angles de 120° comme dans un triangle équilatéral. Dans ce cas, une orbitale p reste inchangée et son axe est perpendiculaire au plan formé par les trois orbitales hybrides sp^2.



Lorsque l'on hybride l'orbitale s avec une seule orbitale p, on obtient deux nouvelles orbitales hybrides sp équivalentes dont les axes des lobes forment entre eux un angle de 180°. Dans ce cas, deux orbitales p restent inchangées et leurs axes sont perpendiculaires entre eux et avec l'axe des orbitales sp.



Nous avons ainsi trois types de géométries pour l'atome de carbone : la géométrie tétraédrique, la géométrie trigonale plane et la géométrie linéaire. Les liaisons chimiques sont formées lorsqu'il y a recouvrement des lobes des orbitales des atomes partenaires. Ainsi, dans le méthane CH_4, les liaisons C–H sont formées par recouvrement frontal (ou axial) des orbitales sp^3 avec les orbitales 1*s* des quatre atomes d'hydrogène. Ces liaisons sont dites de type σ.



sp^3

méthane

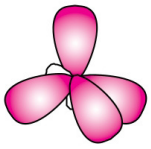
sp^2 sp^2

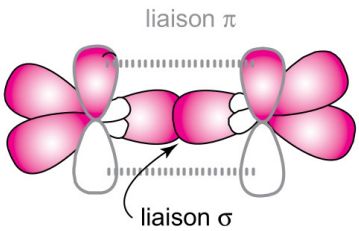
éthène
(éthylène)

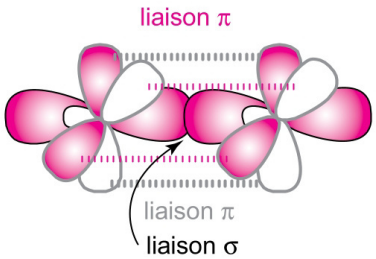
H–C≡C–H

sp *sp*

éthyne
(acétylène)







Dans l'éthène C_2H_4, chaque atome de carbone est hybridé sp^2 et forme trois liaisons de type σ par recouvrement frontal avec les orbitales 1*s* des deux atomes d'hydrogène et une orbitale sp^2 de l'autre atome de carbone. Ainsi, sur chaque atome de carbone, il reste une orbitale non hybridée *p* perpendiculaire au plan de la molécule qui par recouvrement latéral avec l'orbitale *p* de l'autre atome de carbone conduit à la formation d'une liaison de type π. C'est la présence de ces deux liaisons entre les deux atomes qui constitue la double liaison carbone-carbone.

Dans l'éthyne C_2H_2, chaque atome de carbone est hybridé *sp* et forme deux liaisons de type σ par recouvrement frontal avec l'orbitale 1*s* de l'atome d'hydrogène et une orbitale *sp* de l'autre atome de carbone. Ainsi, sur chaque atome de carbone, il reste deux orbitales non hybridées *p* perpendiculaires entre elles et à l'axe de la molécule qui, par recouvrement latéral avec les orbitales *p* de l'autre atome de carbone, conduisent à la formation de deux liaisons de type π. C'est la présence de ces trois liaisons entre les deux atomes qui constitue la triple liaison carbone-carbone.

***Attention* :** du fait de la présence de la liaison π, on ne peut pas observer de rotation autour d'une liaison double ou triple. Par contre, dans les molécules possédant des carbones hybridés sp^3, on peut mettre en évidence une *libre rotation* autour de la liaison simple carbone-carbone.

4 Liaisons de faible énergie

Mots clés

Force de van der Waals, effet d'orientation de Keesom, effet d'induction de Debye, effet de dispersion de London

Contrairement aux liaisons de forte énergie que sont les liaisons covalentes et ioniques dont l'énergie est de plusieurs centaines de kilojoules, il existe entre molécules des liaisons dites de faible énergie, de l'ordre de quelques centaines de joules.

Ces liaisons de faible énergie permettent d'expliquer un certain nombre de propriétés physico-chimiques de différentes familles de composés chimiques. Elles sont de deux sortes : les forces de van der Waals et la liaison hydrogène.

1. FORCES DE VAN DER WAALS

Ces interactions intermoléculaires sont une conséquence de trois phénomènes différents que sont :

► L'effet d'orientation de Keesom

Il s'agit d'une interaction dipôle permanent-dipôle permanent. Elle intervient donc dans le cas des molécules polaires, comme par exemple les alcools. C'est la raison pour laquelle les molécules polaires ont en général des températures de changement d'état (point de fusion, point d'ébullition) plus élevées que des molécules analogues non polaires.

► L'effet d'induction de Debye

Il s'agit d'une interaction dipôle permanent-dipôle induit. Elle a lieu entre une molécule polaire et une molécule apolaire qui se polarise sous l'effet du champ électrique créé par la molécule polaire.

► L'effet de dispersion de London

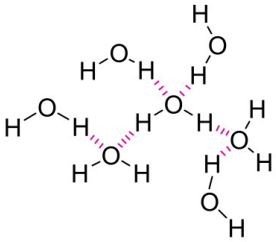
Il s'agit d'une interaction dipôle instantané-dipôle induit ou dipôle instantané-dipôle instantané. Elle a lieu entre deux molécules apolaires. Bien qu'une molécule apolaire ait un moment dipolaire moyen nul, à tout instant, du fait du mouvement des électrons, elle a un moment dipolaire non nul. Elle a donc une interaction avec une autre molécule apolaire qui présente un moment dipolaire instantané ou avec une molécule sur laquelle elle induit un moment dipolaire.

2. LIAISONS HYDROGÈNE

Il s'agit de la liaison entre un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif (le plus souvent N ou O) avec le doublet électronique non liant porté par un atome électronégatif (le plus souvent N ou O). La liaison hydrogène peut être *intramoléculaire* (entre deux parties d'une même molécule) ou *intermoléculaire* (entre deux molécules).

La présence de liaisons hydrogène explique le point d'ébullition exceptionnellement élevé de l'eau. La molécule H_2O est une petite molécule ($M = 18\ g{\cdot}mol^{-1}$). Son point d'ébullition de 100 °C n'a rien à voir avec celui du méthane CH_4 ($M = 16\ g{\cdot}mol^{-1}$)

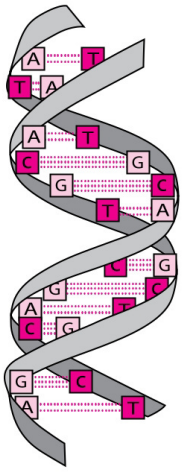
qui est de – 162 °C. L'eau forme par l'intermédiaire de liaisons hydrogène un réseau dans lequel les atomes d'oxygène sont liés à quatre atomes d'hydrogène (deux par des liaisons covalentes O–H et deux par des liaisons hydrogène).

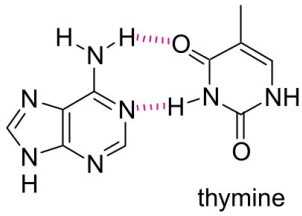


Ainsi, pour passer de l'état liquide à l'état gazeux dans lequel les molécules sont éloignées les unes des autres, il faut fournir une quantité d'énergie importante afin de rompre les liaisons hydrogène ; c'est ce qui explique le point d'ébullition élevé de l'eau.

La présence de liaisons hydrogène explique également les points d'ébullition élevés des alcools et des amines (Fiches 35 et 39).

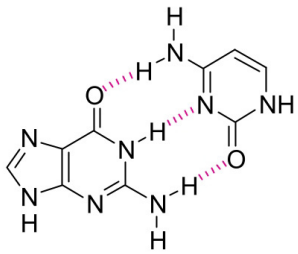
La structure particulière de certaines molécules est également due à la présence de liaisons hydrogène. Le cas de l'ADN est très particulier. Sa structure est une double hélice. Elle est constituée de deux brins qui sont reliés entre eux par des liaisons hydrogène entre les bases adénine (A) et thymine (T) d'une part et cytosine (C) et guanine (G) d'autre part (Fiche 61).





adénine

thymine



cytosine

guanine

5 Nomenclature : généralités

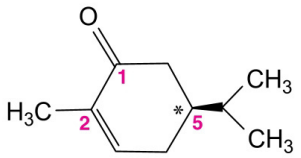
Mots clés

Composé monofonctionnel, cyclique et acyclique

Chaque atome (exception faite de l'atome d'hydrogène) pouvant se lier à plusieurs autres atomes, les possibilités d'agencement sont exponentielles. On retrouve des associations formant des fonctions chimiques (susceptibles de subir des transformations) et d'autres qui constituent l'ossature de la molécule. Cette complexité nécessite donc d'édicter des règles pour classer et nommer les molécules.

1. DESCRIPTION DU NOM D'UNE MOLÉCULE

Prenons l'exemple d'un produit naturel, la carvone que l'on trouve dans l'huile de carvi. Voici sa structure :



Il s'agit d'une cétone insaturée, cyclique et substituée par un groupement méthyle et un groupement isopropyle. Son nom, d'après les règles IUPAC, est (*S*)-5-isopropyl-2-méthylcyclohex-2-én-1-one. Il se décompose en quatre parties :

(*S*)-5-isopropyl-2-méthylcyclohex-2-én-1-one

4 **3** **2** **1**

(1) Présence de la fonction chimique principale
(2) Chaîne carbonée la plus longue comportant la fonction principale
(3) Présence des substituants par ordre alphabétique et fonctions chimiques secondaires
(4) Indication de stéréochimie

2. CHAÎNES CARBONÉES

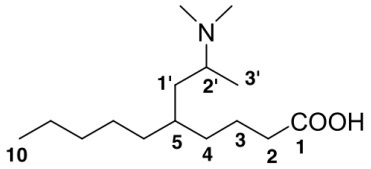
Nombre de carbones	Racine	Substituant		Alcane	Alcène	Alcyne
		R– yl	RO– oxy			
1	Méth	Méthyl	Méthoxy	Méthane		
2	Éth	Éthyl	Éthoxy	Éthane	Éthène	Éthyne
3	Prop	Propyl	Propoxy	Propane	Propène	Propyne
4	But	Butyl	Butoxy	Butane	Butène	Butyne
5	Pent	Pentyl	Pentoxy	Pentane	Pentène	Pentyne
6	Hex	Hexyl	Hexoxy	Hexane	Hexène	Hexyne
7	Hept	Heptyl	Heptoxy	Heptane	Heptène	Heptyne
8	Oct	Octyl	Octoxy	Octane	Octène	Octyne
9	Non	Nonyl	Nonoxy	Nonane	Nonène	Nonyne
10	Déc	Décyl	Décoxy	Décane	Décène	Décyne
11	Undéc	Undécyl	Undécoxy	Undécane	Undécène	Undécyne
12	Dodéc	Dodécyl	Dodécoxy	Dodécane	Dodécène	Dodécyne
15	Pentadéc	Pentadécyl	Pentadécoxy	Pentadécane	Pentadécène	Pentadécyne
20	Eicos	Eicosyl	Eicosoxy	Eicosane	Eicosène	Eicosyne

Le nom de la chaîne carbonée principale et des substituants dérive de racines indiquant le nombre de carbones et d'une terminaison selon la fonction chimique (***ane*** pour alcane, ***ène*** pour alcène et ***yne*** pour alcyne) ou en ***yle*** pour le radical.

3. NUMÉROTATION

La numérotation de la chaîne carbonée la plus longue commence par la fonction chimique ou de manière à lui attribuer le plus petit indice. Ceci permet de localiser les substituants et les fonctions chimiques secondaires (Annexe A2).

Une sous-numérotation peut être mise en place pour un substituant lui-même substitué ou porteur d'une fonction chimique secondaire. Dans ce cas, elle commence par le carbone lié à la chaîne carbonée principale ou de manière à lui donner le plus petit indice :



acide 5-(2'-diméthylaminopropyl)décanoïque

Remarque : des préfixes multiplicateurs di, tri, tétra… sont employés lorsque plusieurs substituants ou fonctions chimiques secondaires sont identiques. Les multiplicateurs n'entrent pas dans l'ordre alphabétique.

4. SUBSTITUANTS

Lorsqu'un substituant comporte plusieurs atomes de carbone, l'agencement peut-être ramifié. Ainsi, le groupement butyle sera nommé :

***n*-butyle** $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$

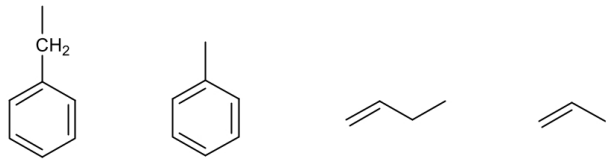
***iso*-butyle** $CH_3-CH(CH_3)-CH_2-$

***sec*-butyle** $CH_3-CH_2-CH(CH_3)-$

tert-butyle $CH_3-C(CH_3)_2-$

les préfixes *n, sec*, *iso* et *tert* entrent dans le classement alphabétique

Notons quelques substituants importants :



benzyle phényle allyle vinyle

6 Nomenclature des molécules polyfonctionnelles

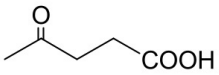
Mots clés

Composé polyfonctionnel, priorité, classification, suffixe, préfixe, nom trivial

La grande majorité des molécules naturelles présentent plusieurs fonctions chimiques et des chaînes carbonées complexes.

1. PRIORITÉ DES FONCTIONS CHIMIQUES

Prenons l'exemple d'une molécule bifonctionnelle comme celle-ci :



D'après la fiche précédente, nommera-t-on cette molécule comme étant un acide ou une cétone ? Comment indiquer la position des fonctions dans la chaîne carbonée ?

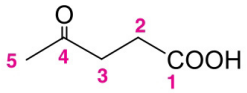
Les règles IUPAC précisent un ordre de priorité des fonctions chimiques, partiellement basé sur l'état d'oxydation du carbone portant la fonction chimique. Ainsi, un acide est prioritaire sur une cétone (ou un aldéhyde), lui-même prioritaire sur un alcool. Des suffixes sont associés aux fonctions chimiques principales et ils sont placés à la fin du nom. En ce qui concerne les fonctions chimiques non prioritaires dans la molécule, elles seront nommées par un préfixe et placées avec les substituants devant le nom de la chaîne carbonée.

Priorité	Fonction chimique		Préfixe	Suffixe
	Nom	Formule chimique		
1	Acide carboxylique	–COOH	carboxy	acide …oïque
2	Ester	–COOR	oxycarbonyl	…oate de …yle
3	Chlorure d'acyle	–COCl	chloroformyl	chlorure de …oyle
4	Amide	$–CONH_2$	carbamoyl	amide
5	Nitrile	–CN	cyano	nitrile
6	Aldéhyde	–CHO	formyl	al
7	Cétone	–CO-	oxo	one
8	Alcool	–OH	hydroxy	ol
9	Thiol	–SH	mercapto	thiol
10	Amine	$–NH_2$	amino	amine
11	Imine	–C=NH	imino	imine
12	Éther oxyde	–OR	oxy	oxyde de …
13	Sulfure	–SR	thio	sulfure

La numérotation de la chaîne carbonée la plus longue se fait de sorte que la fonction chimique principale ait le plus petit indice. Dans le cas de fonctions carbonées terminales (aldéhyde, acide, ester, amide, chlorure d'acyle, nitrile), le carbone de la fonction principale prend l'indice 1. La numérotation permettra d'indiquer la position

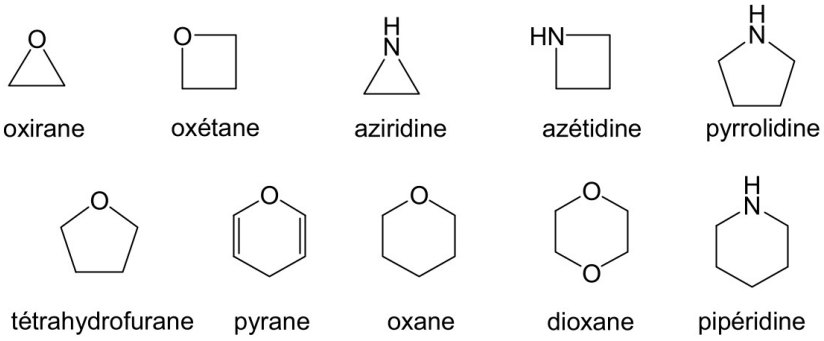
des insaturations, des éléments de stéréochimie, des substistuants et des fonctions chimiques secondaires (Annexe A2).

La molécule se nommera donc : acide 4-oxopentanoïque

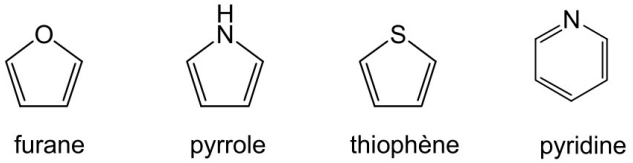


2. LES MOLÉCULES CYCLIQUES

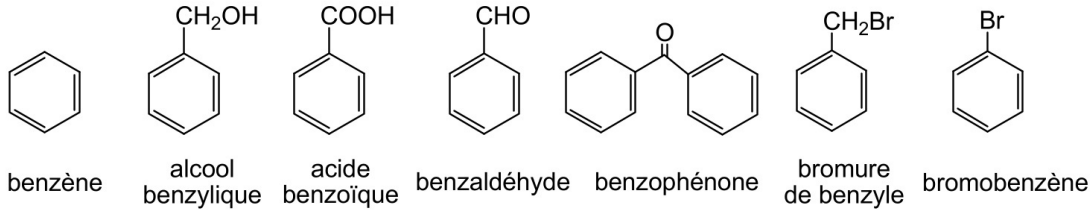
Les molécules cycliques non aromatiques prennent des noms spécifiques dépendant de l'hétéroatome présent dans le cycle et du nombre de carbones :



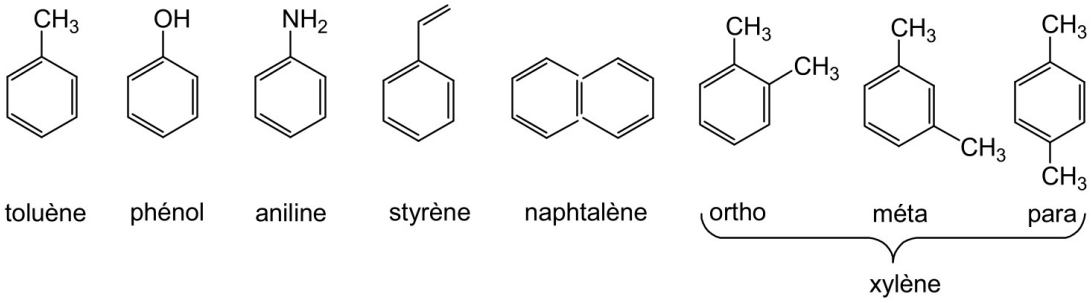
Il existe d'autre part des molécules cycliques aromatiques dérivées du benzène ou non qui portent des noms triviaux :



racine du nom en benz...



noms triviaux



7 Représentation des molécules

Mots clés

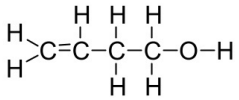
Formule brute, formule développée, représentation topologique

Les molécules organiques peuvent être représentées de différentes façons plus ou moins détaillées. La ***formule brute*** d'une molécule indique simplement la nature et le nombre des différents atomes présents, sans indiquer l'enchaînement de ces atomes dans la molécule. Plusieurs composés chimiques différents peuvent répondre à la même formule brute. Ainsi, la formule brute C_4H_8O peut correspondre entre autres à :

CH_2=CH-CH_2-CH_2-OH CH_2=CH-CH_2-O-CH_3 CH_3-CH_2-CH_2-CH=O CH_3-CH_2-C(=O)-CH_3

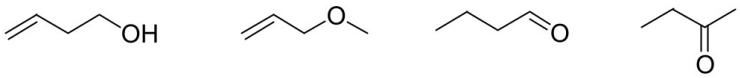
Les représentations ci-dessus constituent les ***formules semi-développées*** des molécules. Dans ce cas, l'enchaînement des atomes de la molécule est parfaitement indiqué et la représentation correspond à une molécule bien particulière.

Une ***formule développée*** indique toutes les liaisons présentes dans la molécule. Dans l'exemple de la première molécule représentée plus haut, la formule développée est la suivante :



Une façon simplifiée qui permet de représenter des molécules de plus en plus compliquées est la ***représentation topologique***. Dans cette représentation, les atomes d'hydrogène sont éludés, sauf s'ils sont portés par un hétéroatome (N, O, S…).

Ainsi, les quatre molécules dont les formules semi-développées ont été données en début de fiche peuvent être représentées par les représentations topologiques suivantes :

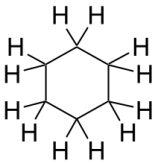


Dans ces représentations où le squelette carboné de la molécule est indiqué par un trait en zig-zag, chaque pointe du trait correspond à un atome de carbone portant le nombre d'atomes d'hydrogène nécessaire pour satisfaire sa tétravalence. Ainsi, dans la première molécule en partant de la gauche le premier atome de carbone est un carbone sp^2 ; il s'agit donc d'un CH_2. Il est lié à deux atomes d'hydrogène. L'atome de carbone suivant est aussi un carbone sp^2 ; il s'agit ici d'un CH pour que la tétravalence de cet atome de carbone soit satisfaite. De la même manière, les deux atomes de carbone suivants sont des carbones sp^3 ; il s'agit de deux CH_2.

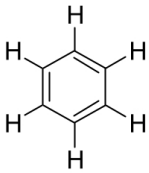
Regardons la représentation topologique de deux molécules cycliques différentes comprenant chacune six atomes de carbone, le cyclohexane et le benzène :

cyclohexane benzène

Le cyclohexane comporte uniquement des atomes de carbone sp^3 ; chaque sommet de l'hexagone correspond à un CH_2. Par contre, le benzène est constitué de six atomes de carbone sp^2, c'est-à-dire de CH. Le cyclohexane a comme formule brute C_6H_{12}, alors que le benzène correspond à C_6H_6. Attention à ne pas confondre ces deux molécules différentes !

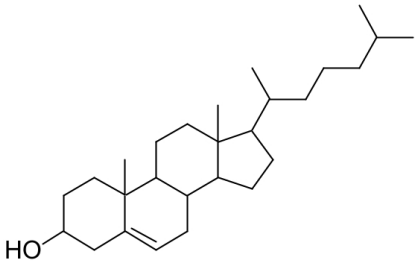


C_6H_{12}



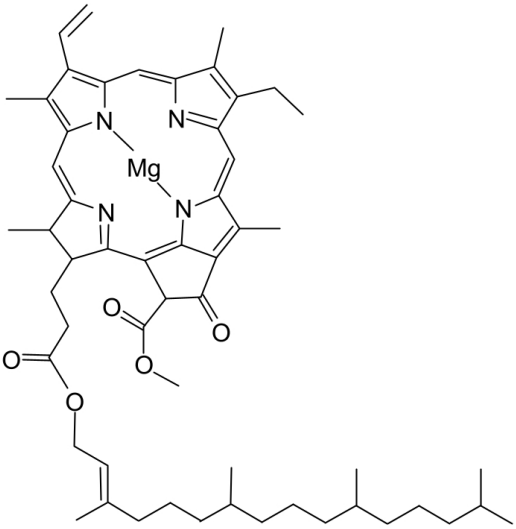
C_6H_6

L'utilité de ce type de représentation est particulièrement évidente pour dessiner des molécules plus grandes. Imaginez le temps qu'il faudrait pour dessiner la formule développée d'une molécule telle que le cholestérol. La représentation topologique ci-dessous ne faisant figurer que les atomes de carbone et d'oxygène, nous donne une description tout à fait précise de la molécule.



cholestérol

De même pour la molécule de chlorophylle qui est le principal pigment assimilateur des végétaux :



8 Isomérie

Mots clés

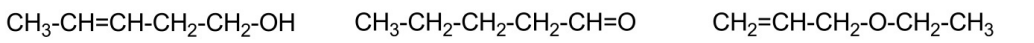
Isomère de position, isomère de fonction, tautomérie, nombre d'insaturations

Deux molécules ayant la même formule brute mais des formules développées différentes sont appelées des ***isomères***.

Si la différence entre deux isomères n'affecte que la nature de la chaîne carbonée de la molécule, on dit qu'il s'agit d'***isomères de position***. C'est le cas pour les deux molécules suivantes :

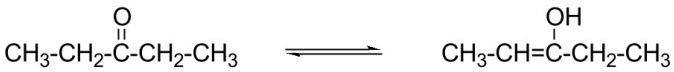
pentan-1-ol — 3-méthylbutan-1-ol

Si par contre les isomères diffèrent par la fonction chimique présente dans la molécule, on dit qu'il s'agit d'***isomères de fonction***. C'est le cas des trois molécules suivantes qui répondent toutes à la formule brute $C_5H_{10}O$. Alors que la première est un alcool, la deuxième un aldéhyde et la troisième un éther-oxyde.

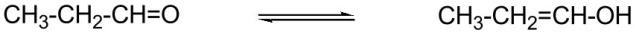


pent-3-én-1-ol — pentanal — oxyde d'éthyle et de prop-2-ényle ou 3-éthoxyprop-1-ène

Un cas particulier d'isomérie de fonction est la tautomérie. Il s'agit de la relation entre deux formes appelées ***formes tautomères*** qui sont en équilibre et qui correspondent à un déplacement concomitant d'un atome d'hydrogène et d'une liaison π. L'exemple le plus courant est l'équilibre céto-énolique entre une cétone (ou un aldéhyde) et un énol :



cétone — énol



aldéhyde — énol

De même, la relation de tautomérie existe entre une imine et une énamine :

imine — énamine

Deux molécules isomères présentent le même nombre d'insaturations. Une insaturation correspond soit à une liaison double, soit à un cycle ne comprenant que des

liaisons simples. Il est possible de calculer le ***nombre d'insaturations*** n_i d'une molécule organique à partir de sa formule brute. Le nombre d'insaturations pour une molécule de formule $C_xH_yO_zS_tN_vX_w$ avec X un halogène (F, Cl, Br ou I) est donné par la formule mathématique suivante :

$$n_i = \frac{2x + 2 - y + v - w}{2}$$

Le nombre d'atomes d'oxygène ou de soufre n'intervient pas dans le calcul du nombre d'insaturations.

n_i	Double liaison	Triple liaison	Cycle	Exemple
1	1	0	0	$H_2C{=}CH_2$
	0	0	1	
2	2	0	0	
	1	0	1	
	0	1	0	HC≡CH
	0	0	2	
3	3	0	0	
	2	0	1	
	1	1	0	
	1	0	2	
	0	1	1	
	0	0	3	

9 Représentation spatiale des molécules

Mots clés

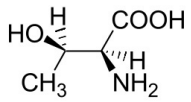
Représentation en perspective, projection de Newman, projection de Fischer, conformation

Pour rendre compte de la disposition tridimensionnelle des atomes dans une molécule organique, on peut utiliser différents types de représentations.

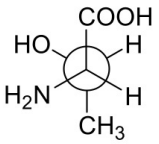
► La ***représentation en perspective*** (représentation de Cram) rend compte de la géométrie tétraédrique des atomes de carbone hybridés sp^3, de la géométrie trigonale des atomes de carbone hybridés sp^2 et de la géométrie linéaire des atomes de carbone hybridés *sp*. Pour ce faire, les liaisons chimiques sont représentées par des traits gras lorsqu'elles pointent vers l'avant de la feuille, par des traits en pointillés lorsqu'elles pointent vers l'arrière et par des traits pleins lorsqu'elles sont dans le plan de la feuille. Voici la représentation en perspective d'un stéréoisomère de l'acide 2-amino-3-hydroxybutanoïque ou thréonine :

4 3 2 1

CH_3-CHOH-CHNH_2-COOH

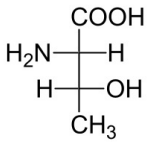


► La ***projection de Newman*** est une représentation dans laquelle on regarde selon l'axe de la liaison carbone-carbone de sorte que le carbone frontal masque celui qui est en arrière. Ces deux atomes sont représentés par un cercle. Les liaisons sur le carbone de devant sont représentées par des traits qui partent du centre du cercle et forment entre elles des angles de 120°. Les liaisons sur le carbone de derrière sont représentées par des traits qui partent de la circonférence du cercle et forment également entre elles des angles de 120°. Voici la projection de Newman de ce stéréoisomère de la thréonine en regardant dans l'axe C_2-C_3 :

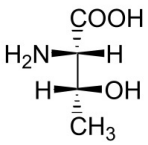


► La ***projection de Fischer*** est une représentation dans laquelle toutes les liaisons sont projetées sur le plan de la feuille. La chaîne carbonée la plus longue de la molécule est représentée verticalement avec la fonction la plus oxydée placée en haut et la fonction la moins oxydée en bas. Les traits horizontaux correspondent à des liaisons qui pointent vers l'avant alors que les traits verticaux correspondent à des liaisons qui pointent vers l'arrière. Cette représentation est particulièrement utilisée dans le cas des sucres (Fiche 53) et des acides aminés (Fiche 56). Voici la projection de Fischer de ce stéréoisomère de la thréonine :

Projection de Fischer

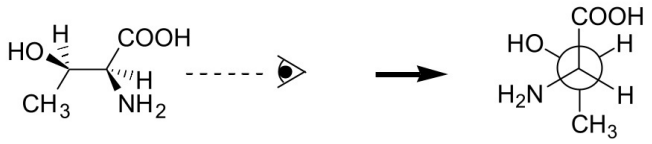


qui correspond à

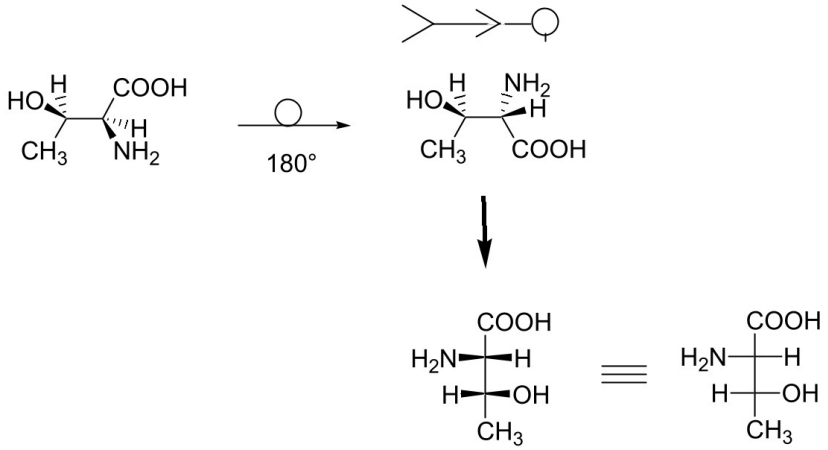


► Comment peut-on passer d'une représentation à l'autre ?

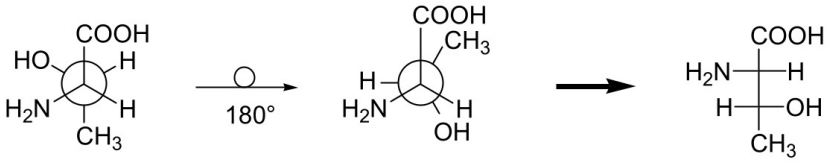
Pour passer de la représentation en perspective à la projection de Newman, il suffit de placer l'œil dans l'axe de la liaison C2-C3 de la molécule de sorte que le carbone 2 éclipse le carbone 3 :



Pour passer de la représentation en perspective à la projection de Fischer, on doit dans un premier temps effectuer une rotation de 180° autour de la liaison C2-C3. En effet, autour d'une liaison simple, il y a possibilité de libre rotation. La molécule issue de cette rotation est donc toujours la même molécule ; on dit qu'elle se trouve dans une autre ***conformation***. C'est un autre conformère de la molécule initiale (Fiche 10). Dans cette nouvelle conformation, les liaisons des deux carbones C2 et C3 sont éclipsées, c'est-à-dire que les angles dièdres (entre les deux plans) sont de 0°. L'observateur doit alors se positionner au-dessus de la molécule de sorte que la chaîne carbonée pointe vers l'arrière par rapport à lui, que les substituants horizontaux pointent vers lui et en regardant vers la fonction la plus oxydée. Ainsi, dans le cas de la thréonine :



Enfin, pour passer de la projection de Newman à celle de Fischer, il faut également réaliser une rotation de 180° du carbone arrière, de façon à obtenir une conformation éclipsée. L'observateur doit alors se placer en dessous et regarder vers la fonction la plus oxydée, à savoir dans la thréonine vers la fonction –COOH :



10 Conformations

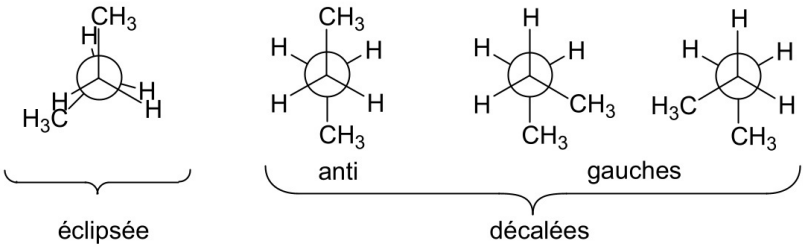
Mots clés

Conformation éclipsée, conformation décalée, anti, gauche, conformation chaise, axial, équatorial

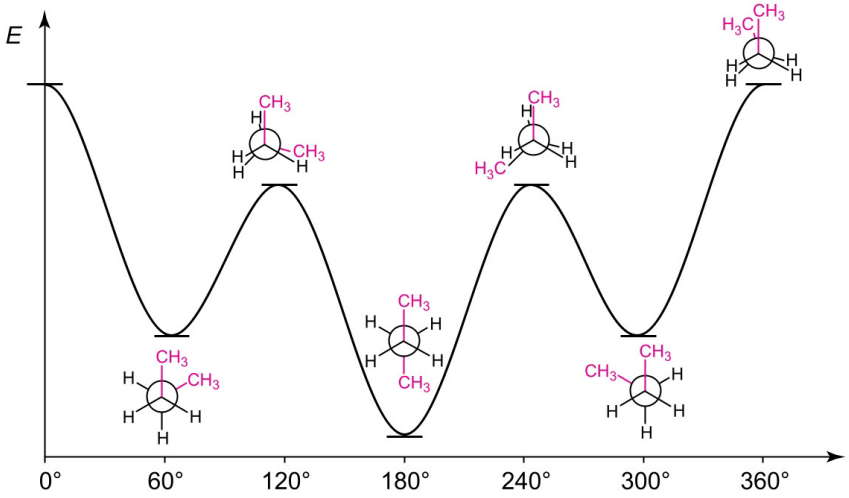
Comme cela a été dit (Fiche 3), du fait de la libre rotation possible autour d'une simple liaison carbone-carbone, une molécule peut se trouver sous la forme d'une infinité d'arrangements différents qui correspondent à différentes ***conformations*** de la molécule. Ces arrangements sont appelés des ***conformères***.

1. CAS DU BUTANE

Dans une molécule telle que le butane $CH_3–CH_2–CH_2–CH_3$ représenté en projection de Newman autour de la liaison C2–C3, on peut avoir une infinité de conformations. Parmi celles-ci, on peut distinguer les conformations ***éclipsées*** et les conformations ***décalées***. Dans les premières, les liaisons du carbone de devant se trouvent exactement devant celles du carbone de derrière. L'angle dièdre entre ces liaisons est de 0°. Dans les conformations décalées, il y a un angle dièdre de 60° entre les liaisons des deux carbones. Ces dernières conformations, pour des raisons de moindre gêne stérique, sont thermodynamiquement plus stables que les conformations éclipsées.



On peut remarquer que l'on a deux types de conformations décalées. La conformation décalée ***anti*** dans laquelle les deux groupements CH_3 sont le plus loin possible l'un de l'autre (angle dièdre des deux liaisons C–CH_3 de 180°) et deux conformations décalées ***gauches*** dans lesquelles l'angle dièdre des deux liaisons C–CH_3 est de 60°. La conformation anti est la conformation la plus stable des trois.



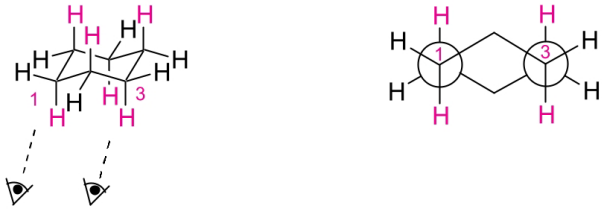
On a représenté ci-dessus la variation d'énergie des différents conformères du butane en fonction de l'angle de rotation à partir de la conformation où un groupement méthyle éclipse l'autre.

2. CAS DU CYCLOHEXANE

Le cyclohexane C_6H_{12} n'est pas une molécule plane. Sa structure tridimensionnelle correspond à une ***conformation chaise***. Dans cette conformation, tous les atomes de carbone ont une géométrie tétraédrique et toutes les liaisons C–H sont décalées.

Du fait de cette conformation chaise, il existe deux types de positions différentes pour les atomes d'hydrogène du cyclohexane : les ***positions axiales*** et les ***positions équatoriales***. Les six liaisons C–H axiales sont perpendiculaires au plan moyen du cycle, alors que les six liaisons C–H équatoriales sont dans le plan moyen.

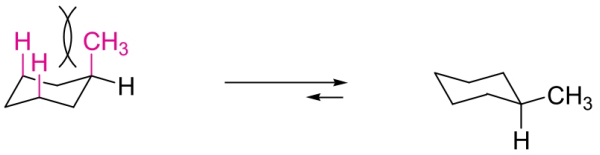
On peut également représenter le cyclohexane en projection de Newman dans laquelle on voit bien que toutes les liaisons C–H sont décalées. Pour cela, il faut regarder le long de deux liaisons parallèles du cycle. (Dans la représentation suivante les H axiaux sont représentés en rouge.)



Ce conformère du cyclohexane est en équilibre avec l'autre conformation dans laquelle les H équatoriaux deviennent axiaux et *vice versa*.

3. CAS DU CYCLOHEXANE SUBSTITUÉ

Dans le cas d'un cyclohexane substitué tel que le méthylcyclohexane, l'équilibre conformationel est déplacé vers le conformère de droite dans lequel le substituant méthyle se trouve en position équatoriale.



En effet, dans la conformation de gauche, il y a gêne stérique entre le groupement $–CH_3$ et les deux –H axiaux qui se trouvent sur les atomes de carbone en position 3 par rapport à l'atome de carbone qui porte le substituant. On dit que dans cette conformation, il y a deux ***interactions 1,3-diaxiales*** déstabilisantes. Par contre, dans le conformère possédant un $–CH_3$ équatorial, il n'y a pas de telles interactions. Ce conformère est donc plus stable et majoritaire à l'équilibre. Dans le cas du méthylcyclohexane, la différence d'énergie entre les deux conformères est de 7,5 $kJ·mol^{-1}$. Plus le substituant du cyclohexane est encombrant et plus la différence d'énergie entre les deux conformères est grande, en faveur de celui portant le substituant en position équatoriale.

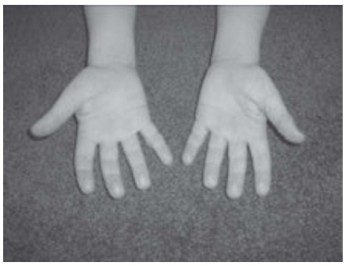
11 Chiralité

Mots clés

Carbone asymétrique, plan de symétrie, méso, pouvoir rotatoire spécifique

1. INTRODUCTION

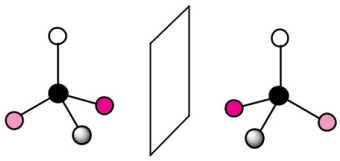
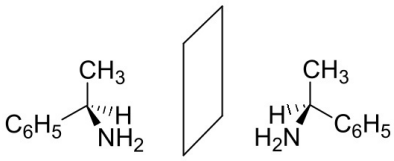
Plusieurs molécules comme plusieurs objets de la vie courante présentent une asymétrie que l'on appelle chiralité. Une molécule ***chirale*** ou un objet chiral (du grec χειρ qui signifie main) est une molécule ou un objet qui n'est pas superposable à son image dans un miroir. La main droite et la main gauche sont images l'une de l'autre dans un miroir et ne sont pas superposables. De même, un escargot ou un tire-bouchon est chiral.



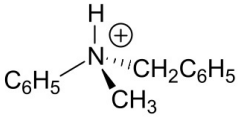
En fait, ces trois objets ne possèdent ni plan ni centre de symétrie. Si une molécule possède un plan ou un centre de symétrie, elle est achirale ; sinon elle est chirale.

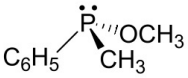
2. CENTRE ASYMÉTRIQUE

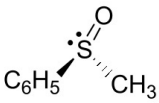
Une molécule est chirale si elle comporte un seul atome de carbone asymétrique c'est-à-dire un atome de carbone tétraédrique (sp^3) lié à quatre substituants différents. En effet, il existe deux dispositions spatiales différentes des quatre substituants autour de l'atome de carbone central ; les deux molécules qui en découlent ne sont pas superposables et sont images l'une de l'autre dans un miroir.

D'autres atomes que le carbone peuvent être asymétriques, comme par exemple l'azote, le phosphore ou le soufre dans les molécules suivantes :

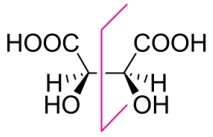






Attention : Une molécule comportant plus d'un centre asymétrique n'est pas obligatoirement chirale. Prenons le cas de la molécule ci-dessous qui comporte deux

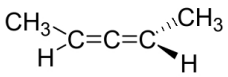
carbones asymétriques. Cette molécule possède un plan de symétrie perpendiculaire à la liaison qui relie les deux atomes de carbone. Elle est donc achirale.

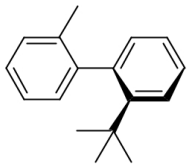


plan de symétrie

Une telle molécule est appelée molécule ***méso***.

D'autre part, une molécule peut être chirale alors qu'elle ne possède aucun centre asymétrique. Voici trois exemples de telles molécules. La première, un allène ne comporte aucun centre asymétrique puisque les atomes de carbone sont hybridés sp^2 et sp. Sachant que dans un allène les deux doubles liaisons sont dans deux plans perpendiculaires, la molécule est chirale car elle ne possède ni plan ni centre de symétrie. Il en est de même pour le deuxième composé (composé *spiro*) qui est chiral alors qu'aucun des atomes de carbone n'est asymétrique. Enfin, le composé biphénylique ci-dessous est également chiral car lui non plus ne possède ni centre ni plan de symétrie. Notez que du fait des substituants sur les deux noyaux benzéniques, il n'y a pas de libre rotation autour de la liaison reliant les deux cycles et la conformation de la molécule est bloquée.





3. ACTIVITÉ OPTIQUE

Une propriété des molécules chirales est l'activité optique. Il s'agit de la capacité d'une molécule chirale à faire tourner le plan de la lumière polarisée qui la traverse vers la droite (molécule dextrogyre, pouvoir rotatoire positif) ou vers la gauche (molécule lévogyre, pouvoir rotatoire négatif).

La valeur du pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ est donnée par la formule suivante :

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha_{lu}}{l \cdot c}$$

avec α_{lu} la rotation optique observée sur le polarimètre lorsqu'une lumière de longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium) traverse une substance placée dans une cellule, l la longueur de la cellule en dm et c la concentration de la solution en $g \cdot mL^{-1}$.

12 Configuration

Mots clés

Configuration absolue, règles de Cahn-Ingold-Prelog, *R, S, Z, E*

1. CONFIGURATION ABSOLUE D'UN CARBONE ASYMÉTRIQUE

Nous avons vu (Fiche 11) que pour une molécule chirale comportant un atome de carbone asymétrique, il existe deux dispositions spatiales différentes des substituants autour de cet atome. Ces deux dispositions conduisent à deux molécules dont la relation est celle d'un objet et de son image dans un miroir.

Afin de différencier ces deux molécules, des règles ont été établies. Il s'agit des règles séquentielles de Cahn, Ingold et Prelog qui permettent de classer entre eux les substituants d'un centre asymétrique afin d'attribuer à ce centre sa ***configuration absolue***.

Le classement des substituants est basé sur le numéro atomique (Z) des atomes liés au centre asymétrique. Il se fait par ordre décroissant du numéro atomique.

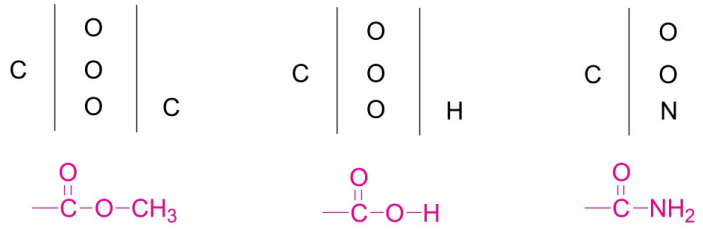
Ainsi à titre d'exemple, on peut classer les substituants suivants dans l'ordre de priorité décroissant ci-dessous :

–I, –Br, –Cl, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, $-NH_2$, $-COOCH_3$, –COOH, $-CONH_2$, $-C_6H_5$, $-CH{=}CH_2$, $-CH_2CH_3$, $-CH_3$, –D, –H.

Dans le cas où deux substituants présentent le même atome en première position, la comparaison se fait au niveau des atomes se trouvant en deuxième position et ainsi de suite. D'autre part, il faut savoir que selon ces règles, les atomes liés par des liaisons doubles ou triples doivent être considérés comme reliés à autant d'atomes par de simples liaisons que de liaisons multiples.

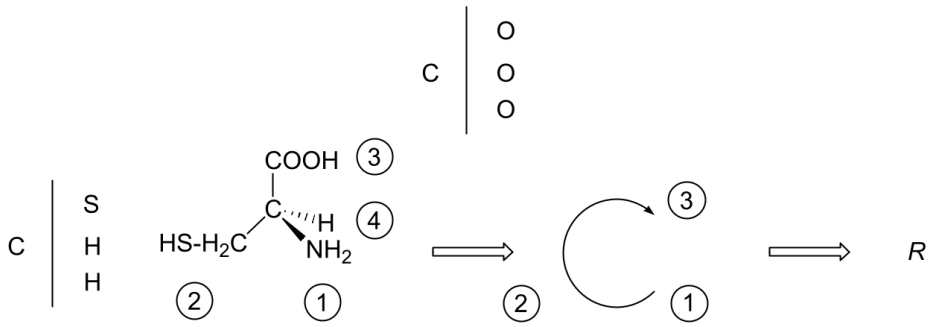
C'est ainsi que si l'on compare les substituants $-NHCH_3$ et $-NH_2$, le premier est prioritaire car dans celui-ci l'atome d'azote est lié à un carbone et à un hydrogène, alors que dans le second l'atome d'azote est lié à deux atomes d'hydrogène.

Pour classer $-COOCH_3$ par rapport à –COOH, il faut comparer au troisième niveau :

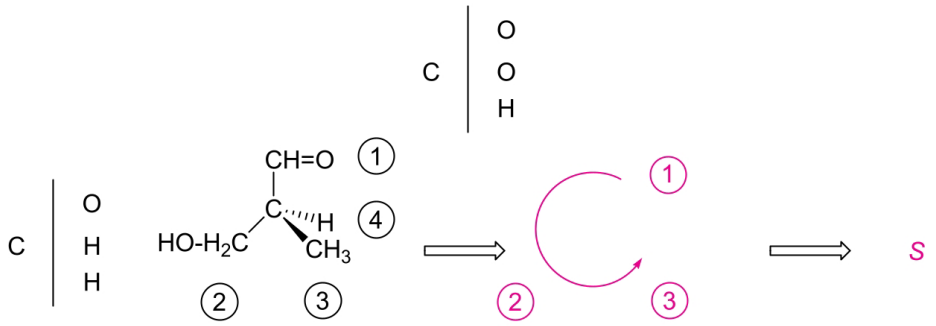


Dans les deux premiers substituants, le carbone est lié à trois atomes d'oxygène (une liaison C–O et une liaison C=O) mais au troisième niveau, dans un cas, on a un carbone et dans l'autre un hydrogène. $-COOCH_3$ est donc prioritaire sur –COOH. Comparons maintenant –COOH et $-CONH_2$. Dans le premier cas, le carbone est lié à trois atomes d'oxygène, alors que dans le second, il est lié à deux atomes d'oxygène et un atome d'azote. –COOH est donc prioritaire.

Pour déterminer la configuration absolue d'un centre asymétrique, une fois l'ordre de priorité des substituants attribué, on se place de sorte à ce que le substituant avec la priorité la plus faible se trouve à l'arrière du plan de la feuille. Si ensuite, en décrivant un trait allant du substituant de priorité 1 au substituant de priorité 3 en passant par celui de priorité 2, on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre, on attribue à ce carbone asymétrique la configuration absolue ***R*** (*rectus*). Dans le cas contraire (rotation dans le sens inverse des aiguilles d'une montre), on attribue la configuration ***S*** (*sinister*).

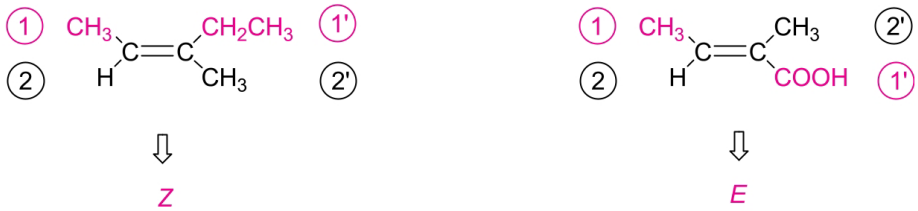


Dans le cas ci-dessus, le substituant $-CH_2SH$ est prioritaire par rapport à –COOH car il comporte un atome de soufre qui est prioritaire par rapport aux atomes d'oxygène.



2. CONFIGURATION D'UNE DOUBLE LIAISON

Les règles séquentielles de Cahn, Ingold et Prelong sont également utilisées pour la détermination de la configuration de la double liaison d'un alcène. Deux cas peuvent se produire : soit les groupements prioritaires sur chaque atome de carbone sp^2 de la double liaison sont du même côté de cette liaison et alors sa configuration est ***Z*** (de l'allemand *zusammen* qui signifie ensemble), soit les groupements prioritaires sont de part et d'autre de cette liaison et la configuration est ***E*** (de l'allemand *entgegen* qui signifie contraire).



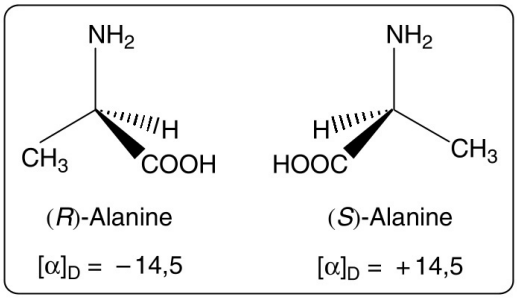
13 Énantiomérie et diastéréoisomérie

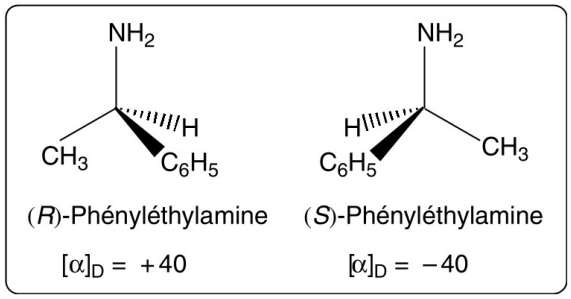
Mots clés

Pouvoir rotatoire, composé méso, mélange racémique

1. ÉNANTIOMÉRIE

Deux molécules chirales présentant la relation d'images l'une de l'autre dans un miroir sont dites ***énantiomères***. Leur relation est une relation d'***énantiomérie***. Deux énantiomères présentent les mêmes propriétés physico-chimiques (point de fusion, point d'ébullition, polarité…) ; leur seule différence est le signe de leur pouvoir rotatoire spécifique : un énantiomère a une valeur de $[\alpha]_D$ positive, alors que l'autre possède un pouvoir spécifique de même valeur numérique mais de signe opposé.

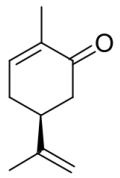




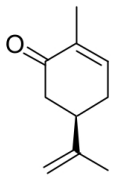
Dans une molécule chirale possédant un seul atome de carbone asymétrique, la molécule de configuration absolue *R* est l'énantiomère de celle de configuration absolue *S*.

Attention : Il n'y a aucune relation entre le signe du pouvoir rotatoire spécifique d'une molécule et sa configuration absolue. Une molécule de configuration absolue *R* peut être dextrogyre ($[\alpha]_D > 0$) ou lévogyre ($[\alpha]_D < 0$). Si l'énantiomère *R* est dextrogyre, l'énantiomère *S* sera lévogyre (exemple de la phényléthylamine) et si l'énantiomère *R* est lévogyre, l'énantiomère *S* sera dextrogyre (exemple de l'alanine).

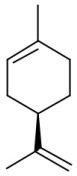
Le goût ou l'odeur d'une molécule peut également dépendre de l'énantiomère considéré. Ainsi, alors que la (*R*)-carvone a une odeur de menthe, la (*S*)-carvone a une odeur de cumin ; de même l'énantiomère *R* du limonène a l'odeur d'orange et l'énantiomère *S* a l'odeur de citron.



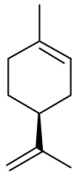
(*S*)-carvone
odeur de cumin



(*R*)-carvone
odeur de menthe



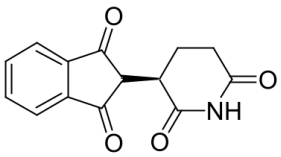
(*R*)-limonène
odeur d'orange



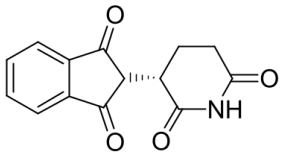
(*S*)-limonène
odeur de citron

Le mélange équimolaire de deux énantiomères est appelé ***mélange racémique***. Le pouvoir rotatoire spécifique d'un mélange racémique est nul ($[\alpha]_D = 0$).

Les propriétés thérapeutiques des médicaments dépendent également de l'énantiomère considéré. Il est parfois très dangereux d'administrer un médicament sous forme racémique. Un exemple bien connu est celui de la thalidomide.



(*R*)-thalidomide



(*S*)-thalidomide

Dans les années 1960, la thalidomide était administrée sous forme racémique (50 % *R* + 50 % *S*) en tant qu'anti-nauséeux chez les femmes enceintes. Or, seul l'énantiomère *R* a des propriétés anti-nauséeuses alors que l'énantiomère *S* de la thalidomide est tératogène. De sévères malformations ont ainsi été provoquées chez les nouveau-nés.

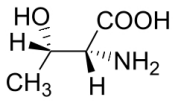
Dans d'autres cas, un seul énantiomère est actif alors que l'autre ne présente aucune activité. Même dans un tel cas, l'administration du médicament sous forme racémique est évitée car il n'est pas judicieux d'ingérer 50 % d'une substance inutile qui peut éventuellement avoir des effets secondaires.

C'est pourquoi s'est de plus en plus développée en chimie organique la ***synthèse asymétrique***, c'est-à-dire la préparation sélective d'un énantiomère parmi les deux possibles.

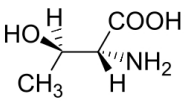
2. DIASTÉRÉOISOMÉRIE

Deux stéréoisomères qui ne présentent pas entre eux la relation d'énantiomérie sont appelés ***diastéréoisomères***.

Soit l'acide (2*R*,3*S*)-2-amino-3-hydroxybutanoïque et l'acide (2*R*,3*R*)-2-amino-3-hydroxybutanoïque représentés ci-dessous :



2*R*,3*S*



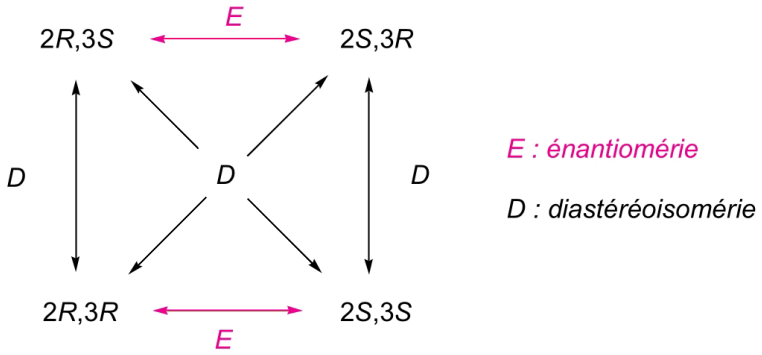
2*R*,3*R*

Ces deux molécules ne sont pas images l'une de l'autre dans un miroir ; elles ne sont donc pas énantiomères. Ce sont des diastéréoisomères.

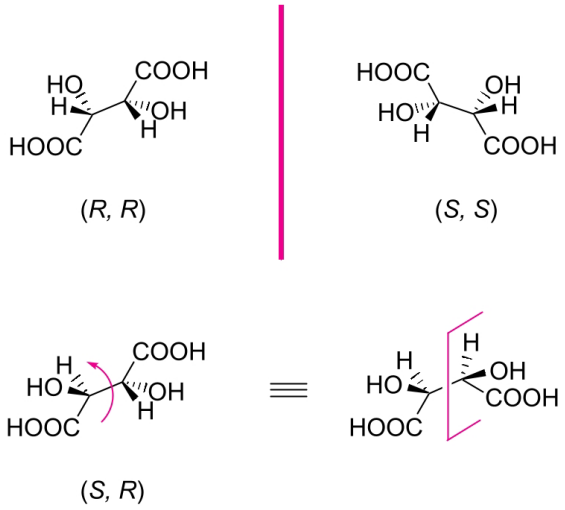
Pour que deux molécules comportant deux carbones asymétriques soient énantiomères, il faut qu'elles possèdent la configuration absolue inverse pour chacun des carbones asymétriques. Ainsi, l'énantiomère de l'acide (2*R*,3*S*)-2-amino-3-hydroxybutanoïque est l'acide (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hydroxybutanoïque.

Le nombre maximal de stéréoisomères pour une molécule possédant n carbones asymétriques est 2^n.

Ainsi, l'acide 2-amino-3-hydroxybutanoïque avec 2 carbones asymétriques possède 4 stéréoisomères, soit deux couples d'énantiomères : 2*R*,3*R* et 2*S*,3*S* d'une part et 2*R*,3*S* et 2*S*,3*R* d'autre part. Toutes les autres relations sont des relations de diastéréoisomérie.

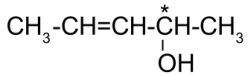


Dans le cas d'une molécule telle que l'acide tartrique de formule HOOC–CH(OH)–CH(OH)–COOH, bien qu'il y ait deux carbones asymétriques, il n'existe que trois stéréoisomères.

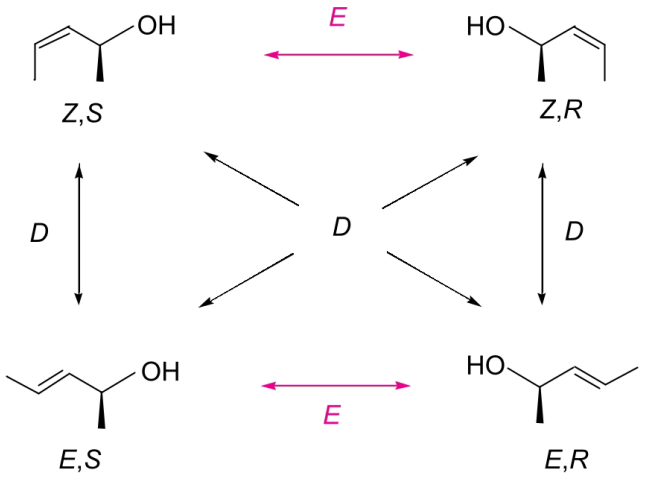


On constate que le stéréoisomère de configuration (*S*,*R*) n'est pas une molécule chirale car il existe un plan de symétrie (facilement visible si l'on effectue une rotation de 180° autour de la liaison C–C). N'étant pas chiral, ce stéréoisomère ne possède pas d'énantiomère. C'est ce qu'on appelle un composé ***méso*** (Fiche 11). Pour l'acide tartrique, il existe donc un couple d'énantiomères, plus un autre stéréoisomère ayant une relation de diastéréoisomérie avec les deux autres.

Prenons l'exemple du pent-3-én-2-ol. Cette molécule possède une double liaison carbone-carbone et un carbone asymétrique.



Quatre stéréoisomères sont possibles pour cette molécule, en considérant les deux configurations *Z* et *E* de la double liaison et les deux configurations absolues *R* et *S* du carbone asymétrique. Toutefois, les deux couples d'énantiomères sont *Z*,*R* et *Z*,*S* d'une part et *E*,*R* et *E*,*S* d'autre part, l'image dans un miroir d'une double liaison de configuration *Z* étant une double liaison *Z* et d'une double liaison de configuration *E* étant une double liaison *E*.



Attention : Il n'y a aucune relation (ni de signe ni de valeur) entre les pouvoirs rotatoires spécifiques de deux diastéréoisomères.

Les propriétés physico-chimiques (point d'ébullition, point de fusion, polarité…) de deux diastéréoisomères sont également différentes. Deux diastéréoisomères sont en général facilement séparables par les méthodes de séparation usuelles (distillation, recristallisation, chromatographie…).

14 Effets inductifs

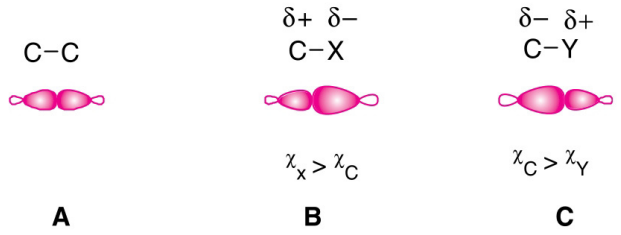
Mots clés

Électronégativité, polarisation, attracteur, donneur

Les effets électroniques inductifs participent avec les effets mésomères à la création de centres réactifs, nucléophiles ou électrophiles, et permettent d'expliquer les transformations chimiques.

1. DÉFINITION

Lorsque deux mêmes atomes sont liés entre eux, les deux électrons de la liaison sont localisés au centre des deux atomes (**A**). Mais, sous l'influence d'atomes voisins, ces électrons peuvent se « déplacer ». Ceci est provoqué par une différence d'électronégativité (χ) entre les deux atomes liés.



La conséquence de cette différence d'électronégativité entre deux atomes liés est le déplacement (ou polarisation) du nuage électronique de la liaison vers l'atome le plus électronégatif (**B**). Ainsi, apparaissent des charges formelles sur les deux atomes. Dans l'exemple donné, le carbone porte une charge δ^+, marquant son caractère électrophile. Dans ce cas, X possède un effet attracteur des électrons. À l'inverse, certains groupements présentent un effet donneur d'électrons (**C**). Le carbone (χ = 2,6) présente dans ce cas, une électronégativité plus grande et possède un caractère nucléophile δ^-.

2. LES GROUPEMENTS ET LEUR EFFET

Dans ce tableau sont répertoriés les groupements ou atomes en fonction de leurs effets attracteurs ou donneurs :

Attracteur	χ	Donneur	χ
F	3,98	SiR_3	1,8
OH	3,7	MgBr	1,2
NO_2	3,4	Li	1
NH_2	3,35		
CF_3	3,35		
CN	3,3		
Ph	3		

Comme on peut le voir, peu de groupements possèdent une électronégativité inférieure à celle du carbone et donc un effet donneur.

3. L'ACIDITÉ

Les effets inductifs peuvent être mis en évidence en étudiant les pKa d'acides carboxyliques. En effet, les effets inductifs attracteurs stabilisent la base conjuguée (carboxylate) et déplacent l'équilibre acide-base vers la base. Ils augmentent donc l'acidité des acides carboxyliques (baisse du pKa). Ceci est illustré dans le tableau suivant avec l'effet du chlore attracteur, effet à courte distance :

	pKa
CH_3–CH_2CH_2COOH	4,82
CH_3–CH_2–CHCl–COOH	2,85
CH_3–CHCl–CH_2–COOH	4,05
$ClCH_2$–CH_2–CH_2–COOH	4,52

Plus l'atome de chlore est proche de la fonction acide, plus son effet est important sur l'acidité.

a) Addition des effets

Dans le tableau suivant est mise en évidence l'addition des effets inductifs attracteurs des atomes de chlore :

	pKa
CH_3–COOH	4,76
$ClCH_2$–COOH	2,87
Cl_2CH–COOH	1,3
Cl_3C–COOH	0,7

Plus il y a d'atomes de chlore dans la molécule, plus le composé est acide.

b) Nature du groupement attracteur

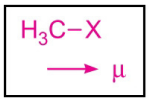
On voit dans le tableau ci-dessous la force de l'effet inductif attracteur des atomes d'halogène dépendant de l'électronégativité ; l'acidité des acides carboxyliques augmente avec l'électronégativité de l'halogène :

	pKa	Électronégativité
FCH_2–COOH	2,58	3,98
$ClCH_2$–COOH	2,87	3,16
$BrCH_2$–COOH	2,90	2,96
ICH_2–COOH	3,17	2,66

4. LE MOMENT DIPOLAIRE

Puisque l'effet inductif est une polarisation de la liaison covalente, il peut être mis en évidence par la mesure du moment dipolaire (μ) d'une molécule simple :

H_3C–CH_3	0 Debye
H_3C–Cl	1,86 Debye
H_3C–NO_2	3,1 Debye



On voit que le moment dipolaire est une autre façon de mettre en évidence la différence d'électronégativité dans la molécule.

15 Effets mésomères

Mots clés

Conjugaison, délocalisation, attracteur, donneur, forme limite

Les effets électroniques mésomères sont des effets plus importants que les effets inductifs, exception faite du fluor dont la très grande électronégativité occulte sa capacité à donner des électrons.

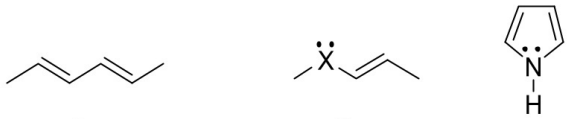
1. DÉFINITION

Il existe souvent une confusion entre les effets inductifs et les effets mésomères. Ceci est dû au fait qu'un groupement présente potentiellement en même temps un effet inductif et un effet mésomère, effets qui peuvent être antagonistes par ailleurs. Mais, rappelons-nous que l'effet mésomère est supérieur à l'effet inductif. Pour éviter cette confusion, il faut regarder le squelette carboné de la molécule. S'il ne présente que des liaisons covalentes σ, seuls les effets inductifs peuvent agir. Pourquoi ? Parce que les effets mésomères ne concernent que :

- les électrons π, les doublets non liants et les charges,
- le squelette carboné des molécules présentant une conjugaison,
- le déplacement des électrons en respectant la règle de l'octet.

a) La conjugaison

La conjugaison est une alternance de simples et doubles liaisons (**I**) ou de doublet d'électrons-simple liaison-double liaison (**II**) :

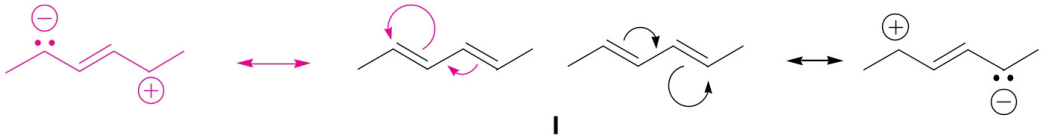


I **II** **III**

Lorsque la molécule est cyclique, la conjugaison participe à l'aromaticité de la molécule **III** (Fiche 27).

b) La délocalisation

La délocalisation d'un doublet libre ou d'électrons π nécessite une conjugaison, de manière à positionner les électrons dans des orbitales parallèles entre elles. Le recouvrement latéral des orbitales permet le transfert des électrons d'une orbitale à l'autre comme décrit pour le benzène. Dans le cas de la molécule (**I**), on observera une délocalisation dans un sens ou dans l'autre. Les trois formes décrivant cette molécule s'appellent des ***formes limites***. Elles n'ont pas d'existence particulière, il s'agit d'un jeu d'écriture. La vrai représentation ou ***hybride de résonance*** est une combinaison de ces formes limites.



I

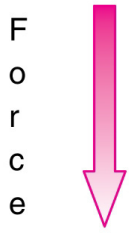
D'autres atomes sont donneurs par leur doublet libre (**II**) ou attracteurs par une double liaison C=X (**IV**) :

II **IV**

X = O, N, S

2. LES GROUPEMENTS ET LEUR EFFET

Dans ce tableau sont répertoriés les groupements ou atomes en fonction de leurs effets attracteurs ou donneurs :



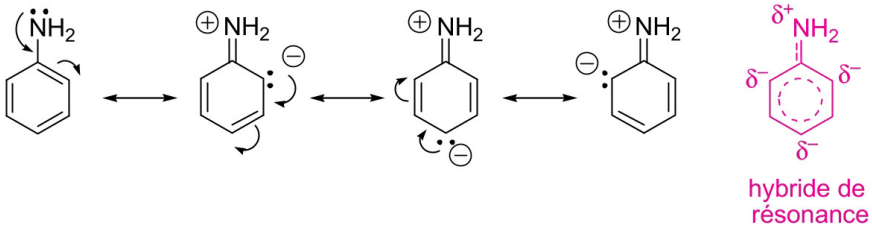
Attracteur	**Donneur**
–CN	alkyle
–CONHR	–OCOR
–COOR	$–NH_2$, $–NR_3$, –OH, –OR
–CO-R	Halogènes : Br, I, Cl, F
$–NO_2$	–SH, –SR

Les groupements auront des effets antagonistes ou complémentaires dans une molécule. Mais le groupement ayant l'effet le plus fort, orientera certaines réactions comme la substitution électrophile aromatique (Fiche 29).

3. QUELQUES EXEMPLES D'EFFETS MÉSOMÈRES

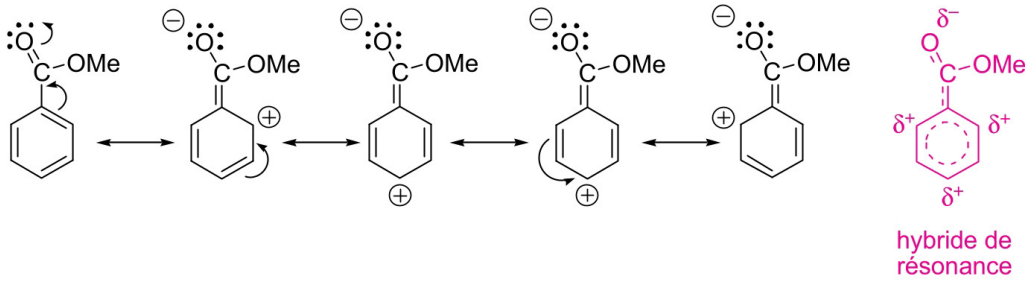
► Cas de l'aniline

Le groupement NH_2 est donneur et son doublet se délocalise sur toute la molécule :



► Cas de du benzoate de méthyle

Le groupement ester est attracteur d'électrons, électrons du noyau benzénique :



16 Effets électroniques et acidité

Mots clés

Acidité, induction, mésomérie, tautomérie

La polarisation des liaisons entraîne des modifications des propriétés des molécules, comme l'acidité.

1. INTRODUCTION

Les effets électroniques peuvent être mis en évidence en étudiant les pKa d'acides carboxyliques. En effet, les effets attracteurs stabilisent la base conjuguée (carboxylate par exemple) et déplacent l'équilibre acide-base vers la base. Ils augmentent donc l'acidité (baisse du pKa).

$$AH \rightleftharpoons A^{\ominus} + H^{\oplus}$$

Stabilisation de la base conjuguée
Déplacement de l'équilibre vers la base
Augmentation de l'acidité
Baisse du pKa

Au contraire, les effets donneurs déstabilisent la base conjuguée et diminuent l'acidité de l'acide (augmentation du pKa). Les effets électroniques peuvent aussi être observés sur le caractère basique de fonctions. Prenons l'exemple des amines : les groupements donneurs renforcent la basicité du doublet de l'amine et par conséquent, le pKa de l'amine augmente :

$$RNH_3^{\oplus} \rightleftharpoons RNH_2 + H^{\oplus}$$

R donneur, pKa augmente

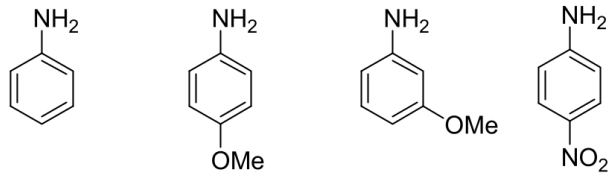
2. EFFETS INDUCTIFS

Ceci est illustré dans le tableau suivant avec l'effet du chlore attracteur, effet à courte distance, polarisation et addition des effets :

	Acide	pKa	Électronégativité
Effet à courte distance	$CH_3–CH_2–CH_2–COOH$	4,82	
	$CH_3–CH_2–CHCl–COOH$	2,85	
	$CH_3–CHCl–CH_2–COOH$	4,05	
	$ClCH_2–CH_2–CH_2–COOH$	4,52	
Addition des effets	$CH_3–COOH$	4,76	
	$ClCH_2–COOH$	2,87	
	$Cl_2CH–COOH$	1,3	
	$Cl_3C–COOH$	0,7	
Polarisation	$FCH_2–COOH$	2,58	3,98
	$ClCH_2–COOH$	2,87	3,16
	$BrCH_2–COOH$	2,90	2,96
	$ICH_2–COOH$	3,17	2,66

3. EFFETS MÉSOMÈRES

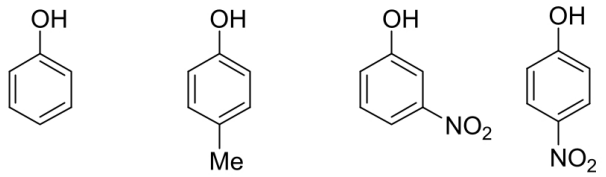
Voici l'exemple de dérivés de l'aniline, substituée par un groupement méthoxy ou nitro en *para* (il s'agit du pKa du couple $R–NH_3^+$/ $R–NH_2$) :



pKa	4,6	5,3	4,2	2

On voit dans cet exemple que le groupement méthoxy (donneur) renforce le caractère basique du doublet de l'azote, contrairement au groupement nitro (attracteur). Par contre, en position *méta*, le groupement méthoxy abaisse le pKa, comme le nitro, à cause de son effet inductif attracteur. En effet, dans cette position, il ne peut y avoir de conjugaison impliquant à la fois le NH_2 et le méthoxy.

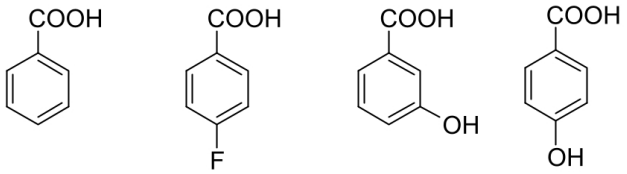
Dans l'exemple suivant, le pKa de dérivés du phénol est dépendant du caractère attracteur, stabilisant la base conjuguée (abaissant le pKa), et du caractère donneur, déstabilisant la base conjuguée :



pKa	9,94	10,19	8,35	7,14

Là encore, le groupement nitro en position *méta* intervient par son caractère électroattracteur et non par son effet mésomère. On voit, dans cet exemple, que l'effet mésomère (nitro en *para*) est plus fort que l'effet inductif (nitro en *méta*).

Le dernier exemple concerne les pKa d'acides benzoïques substitués :



pKa	4,19	3,85	4,06	4,48

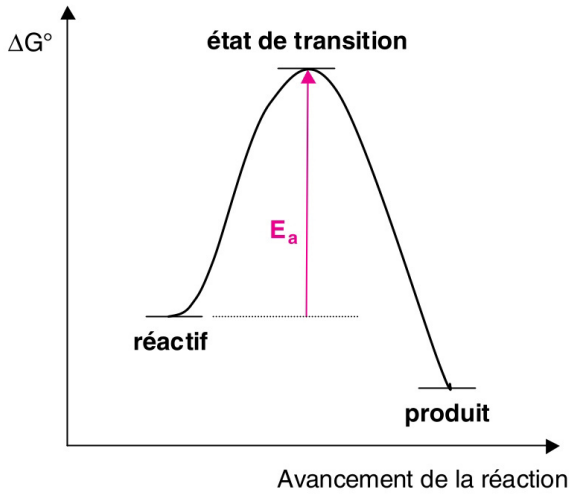
Le fluor et le groupement –OH en *méta* possèdent des effets inductifs attracteurs qui stabilisent la base conjuguée et la déstabilisent lorsque –OH est en *para* (mésomère donneur).

17 Aspect énergétique des réactions chimiques

Mots clés

État de transition, énergie d'activation, intermédiaire réactionnel, équation d'Arrhenius, postulat de Hammond, exergonique, endergonique

Il est possible de représenter les échanges d'énergie qui se produisent lors d'une réaction chimique à l'aide d'un diagramme représentant l'énergie (ou enthalpie libre $\Delta G°$) en fonction de l'avancement de la réaction.



1. DÉFINITIONS

On appelle ***état de transition*** le maximum d'énergie atteint lors d'une transformation chimique.

L'état de transition, qui ne peut pas être isolé, peut être imaginé comme la structure dans laquelle les liaisons du réactif de départ sont en train de se rompre et celles du produit d'arrivée sont en train de se former.

On appelle ***énergie d'activation*** E_a l'énergie nécessaire pour atteindre l'état de transition.

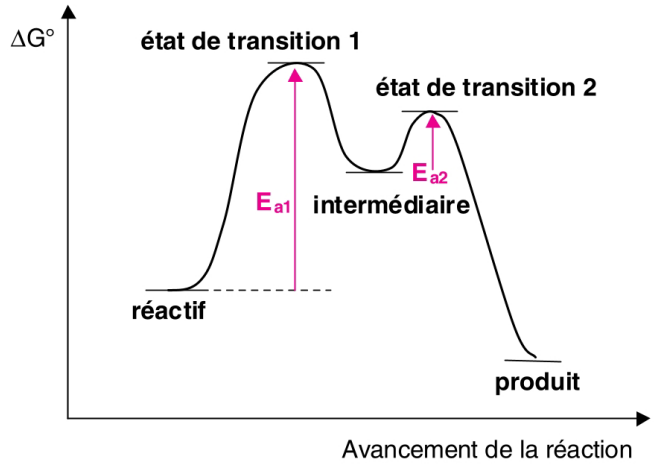
La vitesse de la réaction est directement liée à l'énergie d'activation. Plus l'énergie d'activation est importante, plus la réaction est lente (vitesse faible). Pour une réaction rapide, l'énergie d'activation est faible.

La relation qui relie la vitesse d'une réaction à l'énergie d'activation est l'équation d'Arrhenius :

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_a}{R \cdot T}}$$

avec k la constante de vitesse de la réaction, A la constante d'Arrhenius dépendant de la réaction, $R = 8{,}314\ \text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ et T la température (en K).

Dans une réaction multi-étapes (qui se fait en plus d'une étape), il y a formation d'une ou plusieurs espèces intermédiaires, que l'on appelle ***intermédiaires réactionnels***.

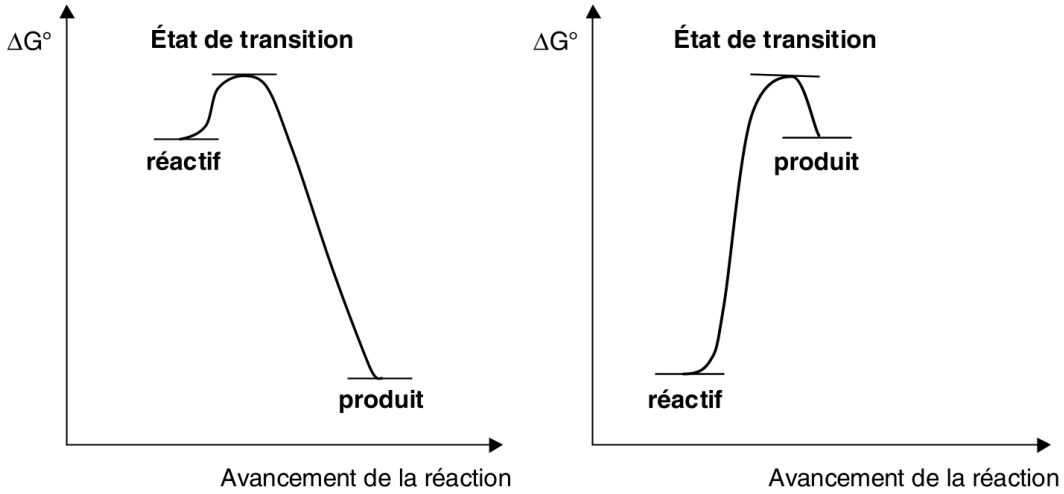


Un intermédiaire réactionnel, contrairement à l'état de transition, est une espèce ayant une durée de vie définie, bien qu'étant une espèce relativement instable d'énergie élevée. Il correspond au creux d'une vague sur un diagramme énergétique, alors que l'état de transition correspond au sommet d'une vague. Chaque intermédiaire est issu d'un état de transition.

2. POSTULAT DE HAMMOND

Bien que l'énergie de l'état de transition permette de déterminer la vitesse d'une réaction chimique, il n'est pas possible d'avoir des données précises sur cet état d'un point de vue structural. Le ***postulat de Hammond*** dit que, dans des cas appropriés, on peut examiner la structure de l'état de transition en termes de réactifs ou de produits.

- Pour une réaction exergonique ($\Delta G^\circ < 0$) (réaction spontanée), l'état de transition ressemble aux réactifs (schéma de gauche).
- Pour une réaction endergonique ($\Delta G^\circ > 0$), l'état de transition ressemble aux produits (schéma de droite).



Grâce au postulat de Hammond, on peut donc assimiler l'état de transition soit au réactif (1er cas) soit au produit ou à l'intermédiaire réactionnel (2e cas).

18 Contrôles cinétique et thermodynamique

Mots clés

Produit cinétique, produit thermodynamique, principe de Curtin-Hammett

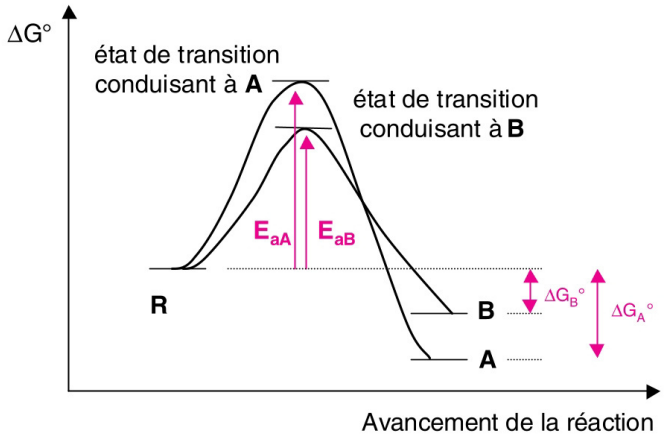
Lors d'une réaction chimique pouvant conduire à deux produits différents selon deux chemins réactionnels concurrents, la composition des produits peut être régie :

- soit par l'équilibre du système, c'est-à-dire la stabilité relative des produits formés ; on dit qu'elle résulte d'un ***contrôle thermodynamique*** ;
- soit par les vitesses concurrentes de formation des produits ; il s'agit d'un ***contrôle cinétique***.

Le schéma ci-dessous représente le diagramme énergétique de la transformation de **R** en **A** ou **B**.

A est le produit thermodynamique. Il est plus stable que **B** puisque son énergie est plus faible que celle de **B** ($\Delta G_A° > \Delta G_B°$).

B est le produit cinétique, celui qui se forme le plus rapidement puisque l'état de transition conduisant à **B** a une énergie plus faible que l'état de transition conduisant à **A** ($E_{aB} < E_{aA}$). Selon les conditions opératoires de la réaction on peut favoriser la formation de l'un ou l'autre des produits **A** et **B**.

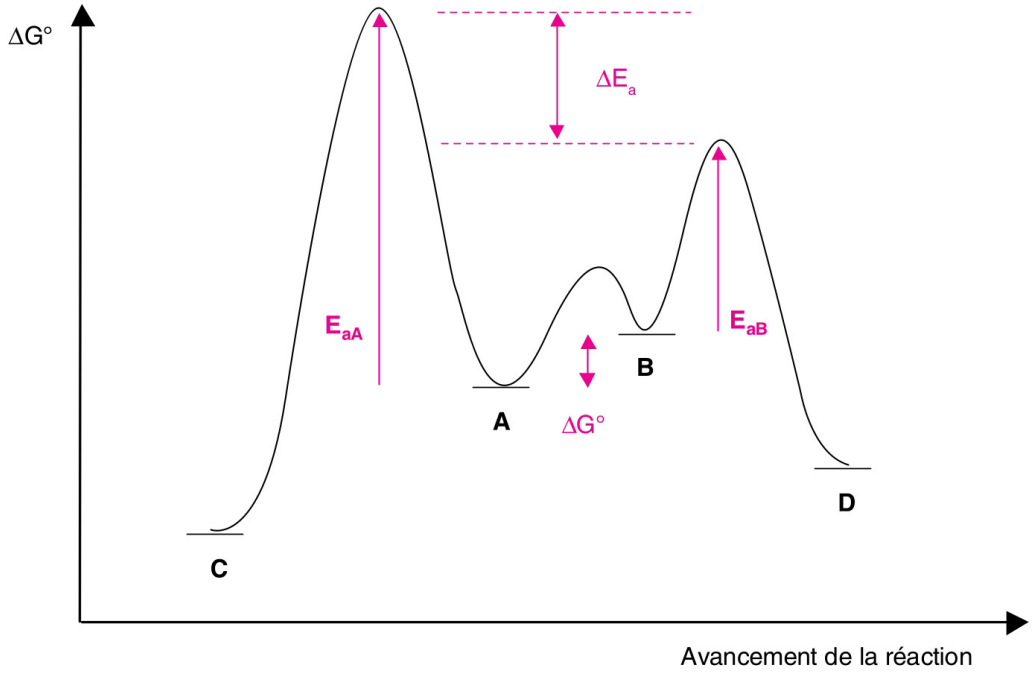


PRINCIPE DE CURTIN-HAMMETT

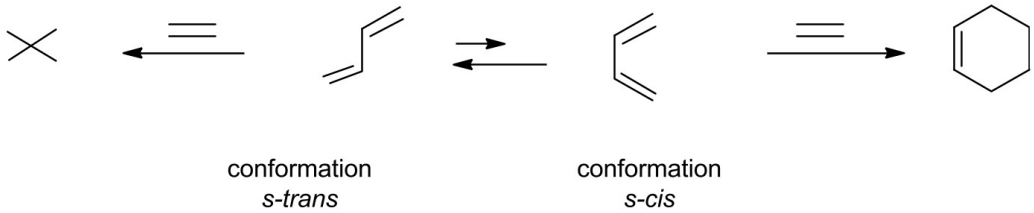
On considère la transformation d'un composé se trouvant sous la forme de deux conformères A et B en équilibre. La réaction conduit à un mélange de produits C et D, le premier étant issu de la transformation du conformère A et le deuxième issu de la transformation du conformère B.

Le ***principe de Curtin-Hammett*** indique que le rapport des produits obtenus C et D ne dépend pas du rapport des conformères de départ A et B, mais de la vitesse relative des transformations A → C et B → D, c'est-à-dire des énergies d'activation

E_{aA} et E_{aB}. Le ratio de C et D ne dépend donc pas du ΔG° de l'équilibre conformationnel, mais de la différence des énergies d'activation ΔEa.



Pour illustrer ce principe, considérons la réaction de cyclisation de Diels-Alder (Fiche 23). Il s'agit de la réaction entre un diène et un alcène :



Le diène se trouve en équilibre entre deux formes conformères, la conformation *s-trans* étant plus stable. Or la conformation qui conduit au produit de cycloaddition est la conformation minoritaire *s-cis*.

Le principe de Curtin-Hammett est également illustré par un exemple dans la Fiche 32 et concerne l'élimination E2 en série cyclohexanique.

19 Chimie verte

Mots clés
Douze principes, facteur de Sheldon, économie d'atomes, développement durable

1. GÉNÉRALITÉS

Le développement durable est la capacité des générations présentes à satisfaire leurs besoins actuels sans compromettre l'aptitude des générations futures à satisfaire les leurs.

Le développement durable cherche à prendre en compte simultanément **l'équité sociale, l'efficacité économique et la qualité environnementale (3 E).**

La chimie qui est au centre du développement durable, doit être verte afin de prendre en compte les impératifs environnementaux. Sous la dénomination chimie verte (*green chemistry*), on désigne l'ensemble des principes et des techniques pour réduire ou éliminer l'usage ou la formation de substances nocives, dangereuses, toxiques dans la conception, la production et l'utilisation des produits chimiques.

2. LES PRINCIPES

En 1998, P. T. Anastas de l'Agence pour la Protection de l'Environnement des États-Unis et J. C. Warner, ont proposé 12 principes pour définir la chimie verte.

1. Il vaut mieux ne pas avoir de déchets que d'avoir à les traiter.

L'écoconception d'un produit exige de limiter au maximum les émissions et sous-produits qui ont nécessairement un impact sur l'environnement.

R. A. Sheldon a défini le facteur environnemental E qui doit être le plus faible possible dans une synthèse :

$$E = \frac{\text{masse des déchets}}{\text{masse du produit}}$$

Dans la masse des déchets, on prend on compte tout ce qui n'est pas recyclé c'est-à-dire les solvants, les réactifs en excès, les catalyseurs, etc.

Voici quelques valeurs de E dans différents types d'industries chimiques :

Raffinerie de pétrole	$E < 0{,}1$
Chimie lourde	$1 < E < 5$
Chimie fine	$5 < E < 50$
Industrie pharmaceutique	$25 < E < 100$

On constate que le rapport sous-produit/produit augmente avec la complexité des produits synthétisés, si bien que la chimie fine et l'industrie pharmaceutique génèrent en fin de compte des quantités de déchets comparables à celle générée par la chimie lourde pour des tonnages de produits inférieurs de plusieurs ordres de grandeur.

2. Dans une réaction chimique, il faut optimiser l'incorporation des réactifs dans le produit final.

Tous les atomes entrant dans la composition chimique des réactifs doivent nécessairement se retrouver dans celle des produits formés. S'il existe des sous-produits non valorisables, alors les atomes qui rentrent dans leur composition sont d'une certaine façon perdus.

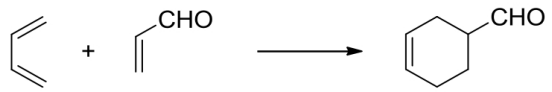
Soit la réaction suivante où **A** et **B** sont les réactifs, **C** le produit de la réaction et **D** le sous-produit (déchet) :

$$a\,\mathbf{A} + b\,\mathbf{B} \rightarrow c\,\mathbf{C} + d\,\mathbf{D}$$

On définit l'économie d'atomes EA comme le rapport de la masse molaire du produit M_C divisée par la somme des masses molaires des réactifs M_A et M_B modulées par leurs coefficients stœchiométriques :

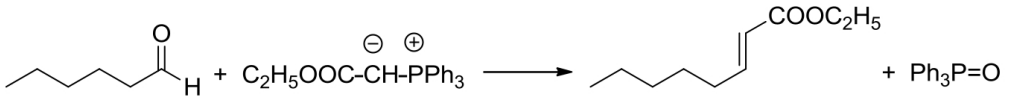
$$EA = \frac{c.M_C}{a.M_A + bM_B}$$

Dans la réaction de Diels-Alder (Fiche 25) tous les atomes des réactifs sont inclus dans le produit. L'économie d'atomes EA = 1, la réaction est optimale.



Par contre dans la réaction de Wittig (Fiche 42), un sous-produit de masse molaire importante (l'oxyde de triphénylphosphine) est obtenu. L'économie d'atomes EA < 1.

Dans l'exemple suivant, $EA = \frac{170}{100 + 348} = 0{,}38$



M = 100 g · mol⁻¹ M = 348 g · mol⁻¹ M = 170 g · mol⁻¹ M = 278 g · mol⁻¹

3. Il est souhaitable de concevoir des synthèses chimiques moins dangereuses, qui utilisent et conduisent à des produits peu ou pas toxiques pour la santé et l'environnement.

4. Les produits chimiques doivent être conçus de façon à préserver leur fonction tout en réduisant leur toxicité.

Ces deux principes s'attachent à la non-toxicité des réactifs utilisés lors d'une synthèse (principe 3) et celle des produits obtenus (principe 4). Par toxicité on pense à la mutagénicité, la carcinogénéticité, la reprotoxicité, la toxicité vis-à-vis du système endocrinien…

5. L'utilisation des solvants et des substances auxiliaires doit être réduite au maximum.

Les réactions chimiques sont généralement menées dans des solvants. Les solvants sont pour la plupart d'entre eux des composés organiques volatils (COV) qui ont un impact sur l'environnement. D'autre part, on estime que les solvants constituent environ 80 % des déchets.

Des procédés sans solvant ou dans des « solvants verts » (eau, liquides ioniques, CO_2 supercritique…) seront privilégiés (Fiche 20).
Les auxiliaires sont tous les composés autres que les réactifs, tels que les solvants d'extraction, de chromatographie, les acides et bases utilisés lors des neutralisations, les catalyseurs, les promoteurs, les supports chromatographiques… La chimie fine (et l'industrie pharmaceutique) qui font intervenir des synthèses multi-étapes avec souvent la purification des intermédiaires utilisent beaucoup d'auxiliaires. Le facteur environnemental E est plus élevé que pour la chimie lourde (voir tableau du premier principe).

6. La dépense énergétique doit être réduite.

Lors d'une transformation chimique il faut privilégier les réactions qui ont lieu à température ambiante et à pression atmosphérique. Le fait de chauffer, refroidir, effectuer une réaction sous vide ou sous pression a un coût énergétique et un impact environnemental.

7. Il vaut mieux utiliser les matières renouvelables plutôt que les matières fossiles.

La chimie est aujourd'hui très majoritairement issue du pétrole et de la pétrochimie. Le vapocraquage permet d'accéder aux alcènes simples puis à toute une famille de composés plus élaborés. Les réserves pétrolières étant en forte diminution, il est recommandé de développer une filière chimique utilisant les matières renouvelables, telles que la biomasse végétale.

8. Les produits dérivés devraient être évités dans la mesure du possible.

Lors de synthèses multi-étapes de composés polyfonctionnels, on est souvent amené à utiliser des groupements protecteurs (Fiche 49). Les étapes de protection et de déprotection qui permettent d'obtenir une sélectivité lors de la synthèse sont des étapes supplémentaires qui conduisent à la production de déchets. Il faut donc, quand cela est possible, éviter l'utilisation de groupements protecteurs en privilégiant l'utilisation de réactifs ou de conditions opératoires plus sélectifs.

9. Utiliser des procédés catalytiques plutôt que des procédés stœchiométriques.

Un catalyseur est une substance qui utilisée en très faible quantité, permet d'accélérer une réaction chimique. Il n'est pas consommé lors de la réaction et peut ainsi souvent être recyclé. Un catalyseur permet parfois de réaliser une réaction à température ambiante et à pression atmosphérique, alors que celle-ci nécessiterait un chauffage et/ou une haute pression en son absence.

10. Les produits chimiques seront conçus en intégrant leur mode de dégradation finale.

Les produits chimiques doivent pouvoir être recyclés en fin de vie. Si ce n'est pas le cas ils doivent pouvoir se dégrader sans nuire à l'environnement. On doit pouvoir maîtriser ce que l'on appelle le « cycle de vie » des produits.

11. Des méthodes analytiques en temps réel seront mises au point pour contrôler le procédé avant toute formation de substances nocives.

Les méthodes analytiques doivent être développées pour suivre en temps réel les processus de fabrication afin d'éviter la formation de produits dangereux, contrôler les échantillons et développer la traçabilité.

12. Les procédés seront choisis de façon à minimiser les risques d'accidents, de rejets, d'explosions et d'incendies.

Ce dernier principe concerne la prévention des accidents par une diminution des risques chimiques. Les procédés doivent être choisis de façon à limiter les risques d'accidents, de rejets, d'explosions, d'incendies. Tout risque sera évalué et pris en compte dans un plan de prévention.

Pour avoir une chimie verte, il faut que les 12 principes qui viennent d'être énoncés soient respectés. Toutefois, on s'en approchera si un grand nombre de ces principes sont satisfaits. Ces principes touchent tous les chimistes qui les intègrent dorénavant lors de la conception et la mise en œuvre de nouveaux produits.

Sur la base de ces principes, en 2003 ont été énoncés les 12 principes de *l'ingénierie verte* qui permettent d'étendre la réflexion à l'ensemble des ingénieurs, dépassant le cadre de la seule industrie chimique.

20 Solvants

Mots clés

Propriétés physico-chimiques, influence sur la réactivité, solvants verts, solvants biosourcés

Les solvants représentent une masse importante de matière engagée dans une réaction chimique. Ils sont introduits pour solubiliser les réactifs et faciliter leur transformation, mais aussi pour éviter la montée en température pour les réactions exothermiques. Ils peuvent aussi faciliter la réactivité, de par leurs propriétés physico-chimiques.

1. LES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les solvants sont des composés chimiques, inertes lors de la transformation chimique mais facilitent la réactivité en solubilisant les réactifs. Comme tous les composés chimiques, ils possèdent des propriétés physico-chimiques comme :

- un point d'ébullition ($T_{éb}$), qui définira la température maximale de la réaction ;
- un point de fusion (T_f), bas en général, de sorte que les solvants sont liquides à température ambiante ;
- un indice de réfraction (η), représentant la polarisabilité du composé (capacité à se polariser) ;
- une constante diélectrique (ε, permittivité), souvent assimilée à la polarité (présence de charges) ;
- une capacité à établir des liaisons hydrogène, appelée proticité. On dit qu'un solvant est protique lorsqu'il est capable de faire des liaisons hydrogène, et aprotique lorsqu'il ne peut pas en établir.

À partir de ces propriétés physico-chimiques, on classe les solvants en trois classes en fonction de leur polarité et leur capacité à établir des liaisons hydrogène :

Solvants polaires				Solvants apolaires	
protiques	ε	aprotiques	ε		ε
Acétamide	108	Diméthylsulfoxyde	47	Acétate d'éthyle	6
Eau	80	Diméthylformamide	37	Chloroforme	4, 8
Méthanol	33	Acétonitrile	37	Éther diéthylique	4,5
Éthanol	25	Nitrométhane	36	Toluène	2,4
Isopropanol	18	Acétone	21	Cyclohexane	2
				Pentane	1,8

2. INFLUENCE DES SOLVANTS SUR LES RÉACTIONS

Tous ces paramètres donnent une capacité de solvatation, c'est-à-dire une capacité d'établir des interactions avec le soluté. Certains solvants ont une bonne capacité à solvater des cations, d'autres des anions. On peut citer, à titre d'exemple, l'influence des solvants sur l'équilibre acide-base ou sur la substitution nucléophile.

a) L'équilibre acide-base

L'acidité est augmentée lorsque la base conjuguée est stabilisée. C'est le cas lorsque le solvant établit des liaisons hydrogène avec la base.

On observe alors un pKa différent selon le solvant dans lequel on le mesure :

AH	pKa(H_2O)	pKa(DMSO)
CH_3CO_2H	4,7	12,3
CH_3COCH_3	20	26,4
CH_3NO_2	10,2	17,2
CH_3OH	16	29
HCl	–6	1,8

b) Influence sur la cinétique des réactions

Si on considère la substitution nucléophile suivante :

$$X^- + CH_3\text{-}Y \rightarrow CH_3\text{-}X + Y^-$$

En phase gazeuse, la formation de la paire ion-dipôle entre X^- et la molécule CH_3Y est énergétiquement favorable, d'autant plus que cette interaction est forte ; c'est le cas pour les anions durs, tels que F^- ou portés par un oxygène. Ainsi on pourra classer les anions suivants par ordre de nucléophilie :

$$Br^- < CN^- < Cl^- < CH_3S^- < CH_3O^- < F^- < OH^-$$

Par contre, dans les solvants protiques, l'ordre est inversé, notamment pour la série des halogénures :

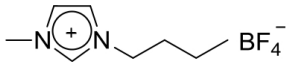
$$F^- < Cl^- < Br^- < I^-$$

Cela provient du fait que les petits anions sont mieux solvatés ; d'autre part les nucléophiles polarisables, les plus gros (la polarisabilité s'exprime en unité de volume) répondent mieux à la demande de réorganisation de charge durant le processus d'activation.

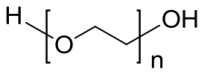
3. LES SOLVANTS VERTS

Quelques solvants répondent à ces critères et sont classés dans la catégorie des solvants verts :

- l'eau : le plus vert des solvants ;
- les solvants aqueux : butan-1-ol, butan-2-ol ;
- les fluides supercritiques : ce sont des gaz liquéfiés sous pression comme le CO_2 ;
- les liquides ioniques : ce sont des sels qui présentent la particularité d'être liquides à température ambiante, comme ce sel d'imidazolinium :



- les polymères liquides : ce sont des polymères solubles dans l'eau, comme le polyéthylène glycol :



Sur quels critères ces solvants sont-ils considérés comme verts ? Pour répondre à cette question, il faut avoir connaissance des 12 principes de la chimie verte, principes qui définissent le caractère « développement durable » d'un processus chimique (fiche 19). On parlera de solvants verts lorsqu'ils présenteront une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

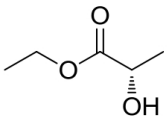
- l'inocuité (principe n° 3) et un impact environnemental faible : les solvants verts ne sont pas classés comme mutagènes, cancérogènes et présentent d'excellentes propriétés d'hygiène, sécurité et environnement (HSE) ; ils sont non inflammables et présentent une faible évaporation ;
- la recyclabilité (principe n° 2 : économie d'atomes, principe n° 1 : éviter les résidus) : ils sont aisément récupérés en fin de réaction et sont réengagés dans une nouvelle synthèse. Cela implique qu'ils ne sont pas miscibles aux solvants usuels ;
- l'aptitude à utiliser des conditions douces en terme de température (principe n° 6 : limitations énergétiques) ;
- l'aptitude à solubiliser des composés sans groupement protecteur (principe n° 8 : éviter les groupements protecteurs) ;
- une origine non fossile ou biosourcée (principe n° 7 : ressources renouvelables).

D'une manière générale, il faudra prendre en compte l'énergie nécessaire pour les préparer, le nombre d'étapes de synthèse, l'utilisation de métaux, de composés volatils ou dangereux, pour évaluer le caractère vert des solvants.

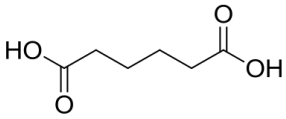
4. LES SOLVANTS BIOSOURCÉS

Les solvants biosourcés sont des solvants verts issus de la biomasse, c'est-à-dire de la matière première végétale, animale ou minérale ; ils sont renouvelables et obtenus par des procédés non impactant l'environnement. À titre d'exemples, on peut citer :

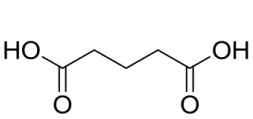
- Certains esters comme :
  - le lactate d'éthyle fabriqué par fermentation du maïs ou par estérification de l'acide lactique. Il est utilisé dans les dissolvants de vernis à ongles.



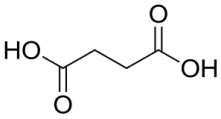
  - les esters aliphatiques dérivés des acides adipique, glutarique et succinique, utilisés dans les peintures.



acide adipique

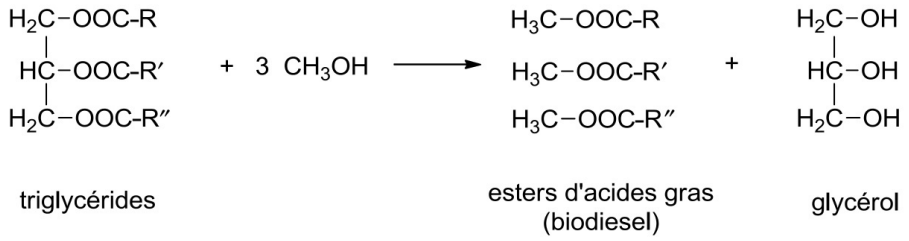


glutarique



succinique

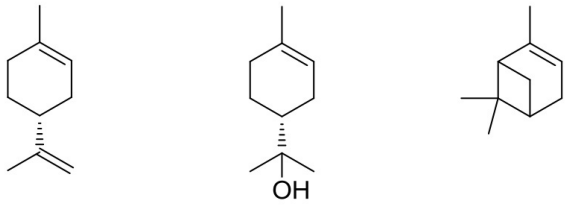
– les esters d'acides gras dérivés d'huiles végétales (tournesol, colza, soja), utilisés dans des crèmes cosmétiques.



- L'éthanol ou bioéthanol issu de la fermentation des sucres, de l'amidon contenus dans les plantes (betteraves, canne à sucre, blé). Il est utilisé comme biocarburant.
- Les dérivés de l'huile de fusel, un mélange d'alcools obtenus par fermentation.

alcool *iso*amylique — alcool *tert*-butylique

- Les dérivés terpéniques comme le pinène, le limonène, le terpinéol. Ils sont extraits des végétaux et sont utilisés comme agents dégraissants, nettoyants.



limonène — terpinéol — pinène

- Le glycérol, sous-produit de la production de biodiesel par transestérification des huiles végétales. Il permet de préparer des esters ou éthers de carbonate de glycérol.

21 Réactivité en chimie organique

Mots clés

Électrophile, nucléophile, radical, addition, élimination, substitution, transposition, oxydation, réduction

Lors des transformations chimiques, il y a rupture des liaisons dans les composés de départ et création de nouvelles liaisons dans les produits d'arrivée.

La rupture des liaisons chimiques peut se faire de deux façons différentes :

- Par coupure hétérolytique, c'est-à-dire que la rupture de la liaison est dissymétrique, avec formation d'espèces chargées, l'atome le plus électronégatif récupérant les deux électrons de la liaison : $X–Y \rightarrow X^+ + Y:^-$
- Par coupure homolytique, c'est-à-dire qu'il y a un partage symétrique des deux électrons de la liaison covalente, avec formation d'espèces radicalaires, chaque atome récupérant un électron de la liaison : $X–Y \rightarrow X^\bullet + Y^\bullet$

Il faut néanmoins noter que les réactions ioniques (avec rupture hétérolytique des liaisons) sont plus fréquentes que les réactions radicalaires.

1. RÈGLES D'ÉCRITURE DES MÉCANISMES

L'écriture des mécanismes réactionnels fait intervenir différents types de flèches qui ont des significations très précises.

Ces flèches symbolisent le déplacement des électrons et sont donc toujours dirigées du « moins » vers le « plus », c'est-à-dire d'une espèce riche en électrons vers une espèce déficitaire en électrons ; elles partent donc, soit d'une liaison, soit d'un doublet non liant.

Le tableau ci-dessous résume les flèches que l'on doit écrire et le sens dans lequel on doit les écrire ainsi que l'utilisation que l'on doit en faire.

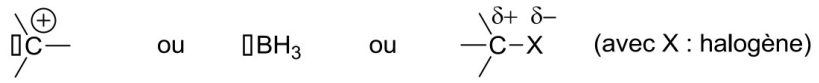
Symbole	Exemple	Explication/utilisation
		Réaction réversible Relie deux molécules
		Réaction Relie deux molécules
		Déplacement de deux électrons
		Déplacement d'un électron
		Mésomérie

2. ESPÈCES RÉACTIONNELLES

La création d'une nouvelle liaison lors d'une réaction se fait en général par la rencontre d'une espèce riche en électrons (nucléophile) avec une espèce pauvre en électrons (électrophile).

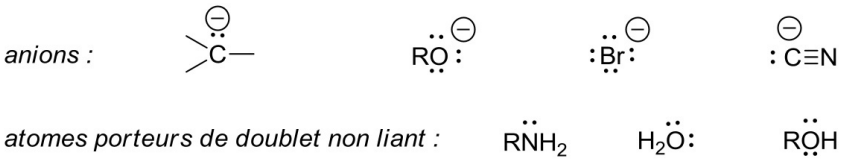
► Électrophiles

Un réactif électrophile est une espèce chargée positivement, possédant une lacune électronique ou présentant un défaut électronique dû à la polarisation d'une liaison.



► Nucléophiles

Un réactif nucléophile est une espèce chargée négativement ou présentant un excédant de charge par la présence d'un doublet électronique libre.



► Radicaux

Un radical est une espèce issue d'une rupture homolytique. Il dispose d'un électron célibataire et est noté $C^{\bullet}$. Il participe à la formation d'une nouvelle liaison chimique par l'apport d'un seul électron.

► Oxydants et réducteurs en chimie organique

Un grand nombre de réactions de chimie organique sont des oxydo-réductions (combustion, respiration, métabolisme de l'alcool…).

En chimie inorganique, le concept d'oxydo-réduction implique le transfert d'électrons entre des atomes ou des molécules.

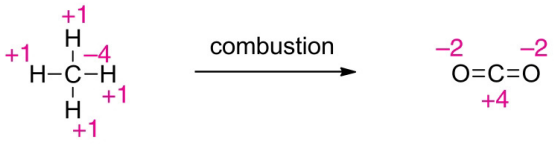
Un oxydant est une espèce susceptible de capter des électrons, alors qu'un réducteur est susceptible d'en céder.

En chimie organique, ce concept est plus difficilement applicable car dans beaucoup de réactions d'oxydo-réduction il n'y a pas de transfert direct d'électrons.

On parlera alors de niveau d'oxydation plutôt que de degré d'oxydation, le niveau d'oxydation étant évalué en examinant les substituants autour de l'atome considéré et en attribuant les électrons de chacune des liaisons à l'atome le plus électronégatif.

Dans le cas du méthane (CH_4) par exemple, l'hydrogène, moins électronégatif que le carbone à un nombre d'oxydation de +1, celui du carbone sera donc égal à –4.

Lors de la combustion du méthane il se forme du dioxyde de carbone :

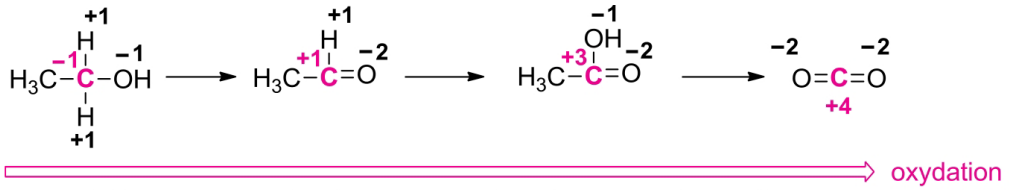


Or, dans le cas du dioxyde de carbone (CO_2), le nombre d'oxydation du carbone (moins électronégatif que l'oxygène) est de +4, et celui de chaque atome d'oxygène (engagés dans une double liaison) de –2.

Lors de la réaction de combustion du méthane en dioxyde de carbone, l'atome de carbone voit donc son nombre d'oxydation augmenter, il subit donc une réaction d'oxydation.

De façon plus générale et plus qualitative, on définit en chimie organique, une réaction d'oxydation comme toute réaction qui entraîne une diminution de nombre de liaisons entre le carbone et des atomes moins électronégatifs (comme l'hydrogène) et/ou une augmentation du nombre de liaisons entre le carbone et des atomes plus électronégatifs (oxygène, azote, chlore…). Une réaction de réduction sera définie de manière inverse.

Dans l'exemple suivant, lorsque l'on passe de l'éthanol à l'éthanal, puis à l'acide éthanoïque et enfin au dioxyde de carbone, on assiste à une oxydation de l'atome de carbone central :



augmentation du nombre de liaisons C-O et diminution du nombre de liaisons C-H

Le tableau suivant résume le classement de quelques molécules en fonction du nombre d'oxydation de l'atome de carbone :

Nombre d'oxydation du carbone				
– 4	– 2	0	+2	+4
CH_4	CH_3Cl	CH_2Cl_2	$CHCl_3$	CCl_4
	CH_3OH	$H_2C=O$	$HO(H)C=O$	CO_2
	CH_3NH_2	$R_2C=NH$	$H_2N(H)C=O$	
			$Cl(H)C=O$	

Il faut néanmoins noter que le nombre d'oxydation du carbone peut varier légèrement au sein d'une même colonne. En effet, dans le cas des acides carboxyliques par exemple, le nombre d'oxydation est égal à +3 sauf pour l'acide méthanoïque pour lequel il est égal à +2. Ce qui est important pour les chimistes organiciens c'est de regarder l'augmentation ou la diminution du nombre de liaisons C–O et C–H au cours d'une réaction chimique.

3. TYPES DE RÉACTIONS CHIMIQUES

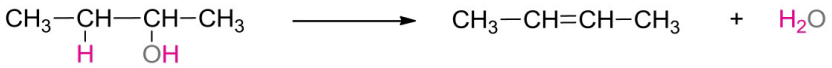
On peut classer les réactions rencontrées en chimie organique dans les catégories suivantes :

► Réactions d'addition

Dans ces réactions la coordinence de l'atome de carbone augmente et il y a formation d'une seule molécule :

► Réactions d'élimination

Dans ces réactions la coordinence de l'atome de carbone diminue et il y a formation de deux molécules à partir d'une seule :

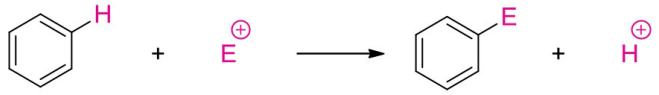


► Réactions de substitution

Dans ces réactions la coordinence de l'atome de carbone ne varie pas et un atome ou un groupement vient prendre la place d'un autre :

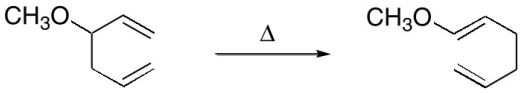
Substitution nucléophile : $(CH_3)_3C-CH_2Cl + NaOH \longrightarrow (CH_3)_3C-CH_2OH + NaCl$

Substitution électrophile :



► Transpositions (ou réarrangements)

Au sein d'une même molécule il y a rupture de certaines liaisons et formation de nouvelles liaisons :



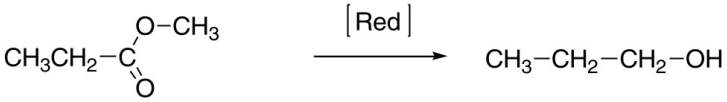
► Réactions d'oxydation

Dans ces réactions le nombre d'oxydation de l'atome de carbone augmente :

$$CH_3-CH_2-CH_2-OH \xrightarrow{[Ox]} CH_3-CH_2-CH=O$$

► Réactions de réduction

Dans ces réactions le nombre d'oxydation de l'atome de carbone diminue :



22 Alcanes

Mots clés

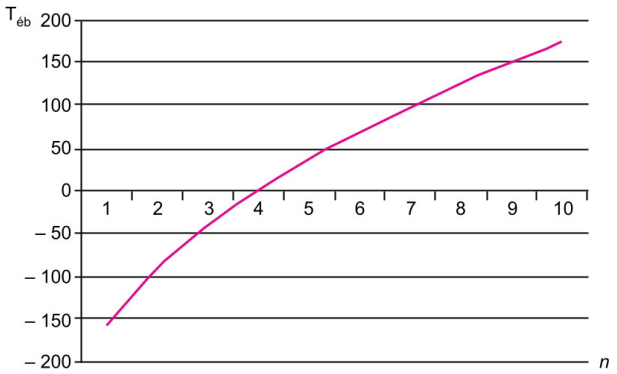
Hydrocarbure saturé, craquage catalytique, reformage, combustion, halogénation, réaction radicalaire en chaîne

Les alcanes sont des ***hydrocarbures*** (composés comportant du carbone et de l'hydrogène) ***saturés*** (composés comportant uniquement des liaisons simples C–C et C–H).

Les alcanes sont principalement issus des gisements de gaz naturel et de pétrole. Le gaz naturel contient principalement du méthane CH_4, alors que le pétrole est un mélange d'un grand nombre d'hydrocarbures.

1. PROPRIÉTÉS DES ALCANES

Les propriétés physiques des alcanes, telles que leur ***point de fusion*** et leur ***point d'ébullition***, sont liées à la taille de leur chaîne carbonée. Si l'on considère la série des alcanes linéaires de formule brute C_nH_{2n+2} avec n compris entre 1 et 10, on peut remarquer que le point d'ébullition croît de manière quasi proportionnelle.



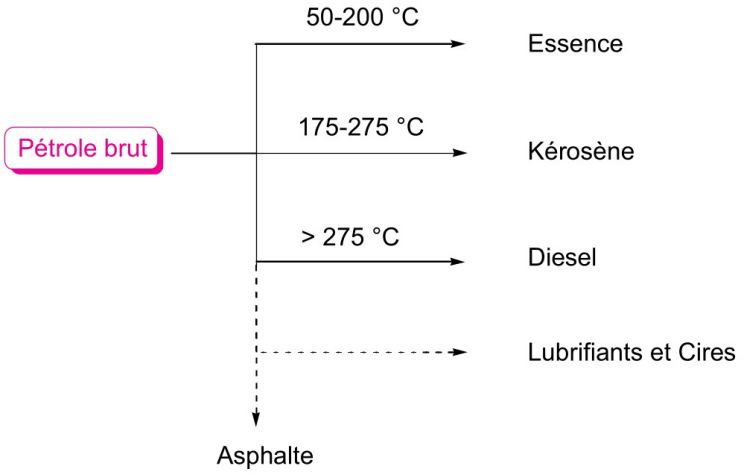
n	Nom	$T_{éb}$ (°C)
1	Méthane	– 162
2	Éthane	– 89
3	Propane	– 42
4	Butane	0
5	Pentane	36
6	Hexane	69
7	Heptane	98
8	Octane	126
9	Nonane	151
10	Décane	174

À température ambiante, les hydrocarbures comportant jusqu'à quatre atomes de carbone (du méthane jusqu'au butane) sont des gaz. À partir du pentane, ce sont des liquides et à partir du décaoctane (C_{18}) des solides.

La distillation du pétrole brut permet d'obtenir trois coupes principales selon le point d'ébullition : l'essence, le kérosène et le diesel. Par distillation sous pression réduite à haute température, on peut obtenir les huiles lubrifiantes. Le résidu non distillable constitue l'asphalte.

Les alcanes obtenus par distillation du pétrole étant de mauvais carburants, des méthodes de ***raffinage*** permettent d'obtenir des carburants de meilleure qualité. Le ***craquage catalytique*** permet à partir de la coupe de kérosène (mélange d'hydrocarbures en C_{11} jusqu'à C_{14}), l'obtention de plus petites molécules (hydrocarbures en C_3–C_5). Celles-ci sont ensuite recombinées pour conduire à des alcanes en C_7–C_{10}

utilisés dans l'essence. Le ***reformage*** est un procédé permettant la transformation d'alcanes en C_6–C_8 en dérivés aromatiques (benzène, toluène…).



2. RÉACTIVITÉ DES ALCANES

Les alcanes sont des composés particulièrement stables qui, du fait de l'absence de toute polarisation, présentent une faible réactivité. Toutefois, on peut noter les réactions de combustion ou d'halogénation des alcanes.

► Combustion des alcanes

Les alcanes sont très souvent utilisés comme combustibles. Dans un moteur, ils réagissent avec le dioxygène O_2 pour conduire à du dioxyde de carbone CO_2 et de l'eau :

$$C_nH_{2n+2} + \left(\frac{3n+1}{2}\right) O_2 \longrightarrow n\,CO_2 + (n+1)\,H_2O$$

Cette réaction est très exothermique ; une forte quantité de chaleur est dégagée.

► Halogénation des alcanes

En présence de lumière (hν), les alcanes réagissent avec les halogènes pour conduire aux halogénoalcanes correspondants. Il s'agit d'une ***réaction radicalaire en chaîne***. Sous l'action de la lumière, il y a coupure homolytique de la liaison halogène-halogène conduisant au radical $X^\bullet$ (initiation de la réaction radicalaire). Celui-ci induit ensuite la coupure de la liaison C–H de l'alcane conduisant à la formation du radical carboné $C^\bullet$, qui réagit ensuite avec X_2 pour donner l'halogénoalcane par formation de la liaison C–X (propagation de la réaction radicalaire). Ce processus se poursuit jusqu'à la consommation de l'alcane. Dans le cas de la chloration du méthane, le mécanisme de la réaction est celui-ci :

initiation $\quad Cl_2 \xrightarrow{h\nu} 2\,Cl^\bullet$

propagation
$$\begin{cases} CH_4 + Cl^\bullet \longrightarrow CH_3^\bullet + HCl \\ CH_3^\bullet + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + Cl^\bullet \end{cases}$$

terminaison $\quad CH_3^\bullet + Cl^\bullet \longrightarrow CH_3Cl$

23 Alcènes : préparation et additions électrophiles

Mots clés

Oléfine, insaturation, alcène *E* et *Z*, addition électrophile, hydrohalogénation, hydratation, halogénation, carbocation, Markovnikov, anti-Markovnikov, racémisation, effet Kharash

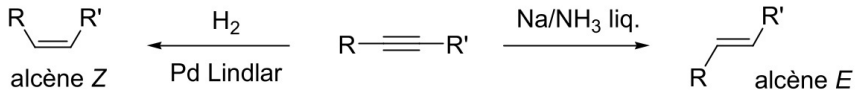
Un alcène, ou oléfine, comporte une double liaison carbone-carbone qui constitue une insaturation. Cette double liaison est composée d'une liaison σ (sigma) et d'une liaison π (pi). La liaison π étant de plus faible énergie que la liaison σ, elle sera donc plus réactive, ce qui explique que l'on peut faire des réactions d'addition sur une double liaison qui agit donc comme un réservoir d'électrons.

Il existe de nombreuses méthodes de préparation des alcènes, qui seront développées en détail dans les fiches suivantes.

1. PRÉPARATION DES ALCÈNES

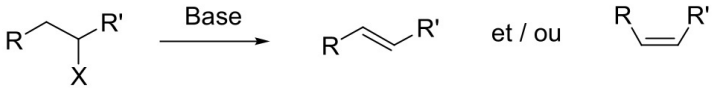
a) Réduction des alcynes

La réduction des alcynes permet d'obtenir des alcènes de stéréochimie *Z* ou *E* suivant les réactifs utilisés (Fiche 26). L'hydrogénation en présence de palladium empoisonné (Lindlar) conduit à l'alcène de stéréochimie *Z*, alors que la réduction de l'alcyne par le sodium dans l'ammoniac liquide fournit l'alcène *E*.



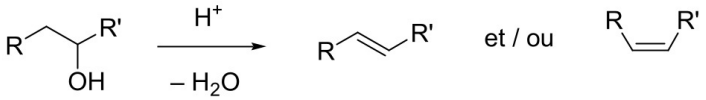
b) Réaction d'élimination

L'action d'une base sur un halogénoalcane conduit à l'alcène correspondant (Fiche 32).



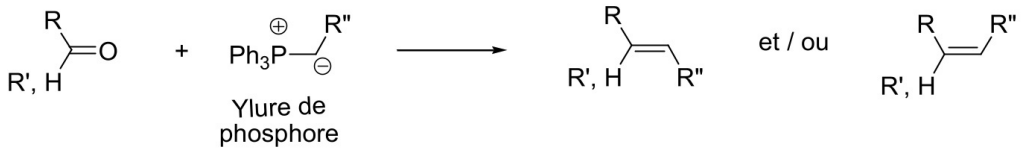
c) Déshydratation des alcools

En milieu acide, les alcools peuvent subir des réactions de déshydratation, c'est-à-dire de perte d'une molécule d'eau, pour conduire à l'alcène correspondant (Fiche 36).



d) Réaction de Wittig

C'est une réaction entre un ylure de phosphore et un dérivé carbonylé (aldéhyde ou cétone), qui conduit à la formation de l'alcène dont la configuration *Z* ou *E* peut être induite par la nature de l'ylure de départ (Fiche 40).

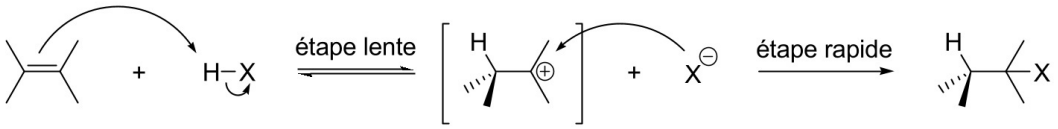


2. ADDITIONS ÉLECTROPHILES SUR LES ALCÈNES

a) Addition de HX : réaction d'hydrohalogénation

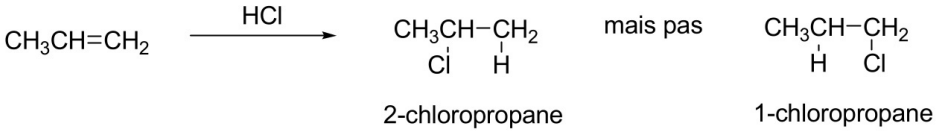
Cette réaction consiste en l'addition d'un acide HX sur la double liaison d'un alcène pour conduire à l'halogénoalcane correspondant. Elle procède en deux étapes et est régiosélective en fonction de la stabilité du carbocation formé lors de la première étape de la réaction. De façon générale, un carbocation tertiaire est plus stable qu'un carbocation secondaire, lui-même plus stable qu'un primaire. Cependant, il est à noter qu'un carbocation peut être stabilisé par conjugaison (Fiches 14 et 15).

La première étape de la réaction est réversible car le carbocation est une espèce instable et donc réactive. Une fois le carbocation formé, il réagit avec le nucléophile X^- formé *in situ*, pour conduire par une réaction totale, au produit d'addition.



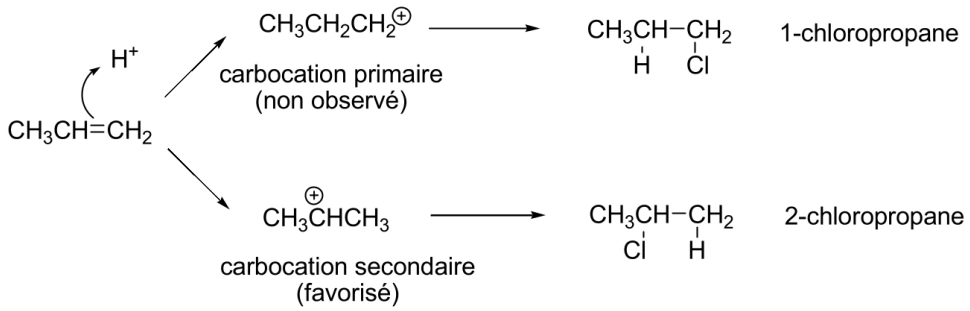
La régiosélectivité de l'addition obéit à la ***règle de Markovnikov*** qui conduit, lors de l'étape lente, à la formation du ***carbocation le plus stable***.

Par exemple, si l'on considère la réaction du propène avec le chlorure d'hydrogène, deux produits d'addition sont possibles : le 2-chloropropane et le 1-chloropropane. Cependant, seul le 2-chloropropane se forme au cours de la réaction.

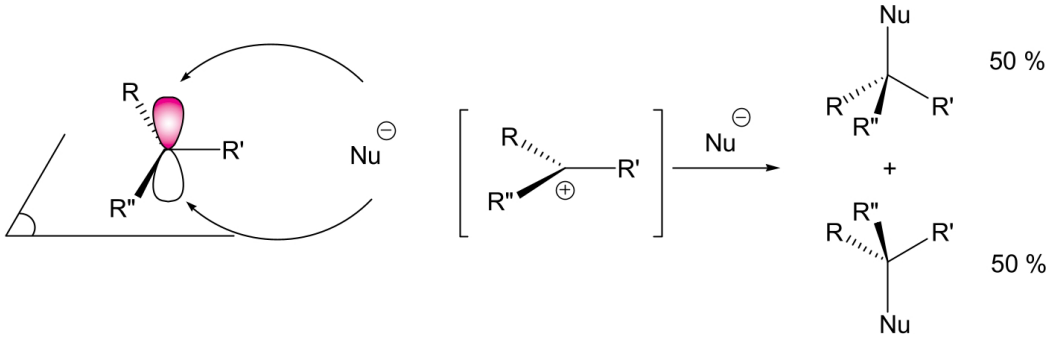


En effet, la régiosélectivité de la réaction est déterminée par la première étape, au cours de laquelle le système π attaque le proton pour engendrer un carbocation intermédiaire. Cette étape est l'étape limitante de la réaction, c'est-à-dire qu'elle détermine la vitesse de la réaction. Le piégeage du carbocation par l'ion chlorure est ensuite l'étape rapide de la réaction. Lors de la première étape, le proton peut se fixer sur l'un ou l'autre des deux atomes de carbone de la double liaison, conduisant potentiellement à deux carbocations, et c'est toujours le carbocation le plus stable qui se formera.

Ainsi, dans le cas de l'addition de HCl sur le propène, l'addition sur le carbone interne conduit à un carbocation primaire, alors que la protonation du carbone terminal entraîne la formation d'un carbocation secondaire. Dans ce cas, seule la deuxième espèce, plus stable, sera formée intermédiairement pour conduire au 2-chloropropane.

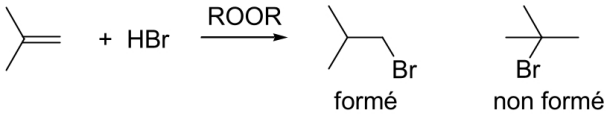


Le carbocation formé lors de la première étape est une ***espèce plane*** : les trois substituants présents sur le carbone sont dans le même plan. Or un carbocation est une espèce électrophile, comportant une orbitale *p* vacante, avide d'électrons et qui va donc réagir très rapidement avec les nucléophiles. Du fait de cette planéité, le nucléophile peut venir attaquer le carbocation, soit au-dessus du plan, soit en dessous du plan, et on observe 50 % d'attaque au dessus et 50 % d'attaque en dessous du plan, ce qui entraîne la ***racémisation*** de ce centre.

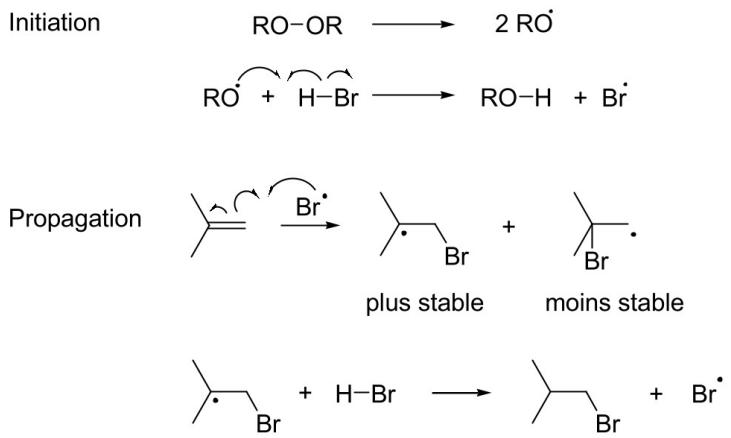


Un carbocation, espèce déficiente en électrons, est d'autant plus stable qu'il est à proximité de groupements qui le stabilisent, soit par effet inductif donneur, soit par effet mésomère donneur.

Pour effectuer une hydrohalogénation de régiosélectivité inverse, appelée ***anti-Markovnikov*** ou ***effet Kharash***, il faut mettre en œuvre des ***conditions radicalaires*** et non pas ioniques. La réaction nécessite donc la présence d'un initiateur de radicaux, tel que la lumière ou un peroxyde (ROOR).



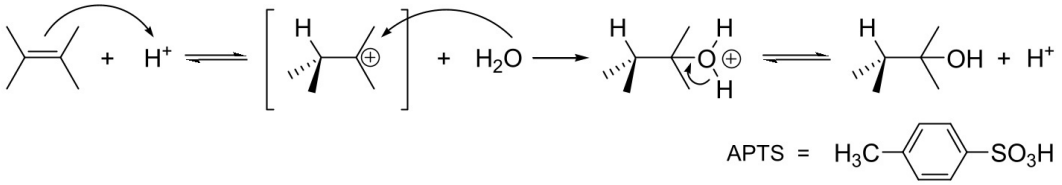
Cette réaction radicalaire en chaîne comprend une première ***étape d'initiation*** qui conduit à la formation de radicaux par rupture homolytique de la liaison RO–OR puis formation du radical $Br^{\bullet}$. Lors de la deuxième étape, ***étape de propagation***, l'attaque du radical $Br^{\bullet}$ sur la double liaison conduit à un nouveau radical, et seul le radical le plus stable est obtenu pour conduire au produit d'addition dans lequel l'halogène s'additionne généralement sur le carbone le moins substitué de la double liaison.



L'étape ultime de la réaction est l'***étape de terminaison*** dans laquelle deux radicaux s'associent pour conduire à une molécule neutre.

b) Addition de H_2O : réaction d'hydratation

L'hydratation est une réaction d'addition d'eau H–OH. Cependant, elle nécessite un catalyseur acide, c'est-à-dire des ions H^+ pour avoir lieu. Les acides généralement utilisés sont l'acide sulfurique H_2SO_4 ou l'acide *para*toluènesulfonique (APTS) dont les contre-ions ne sont pas nucléophiles et ne peuvent pas venir attaquer le carbocation formé.



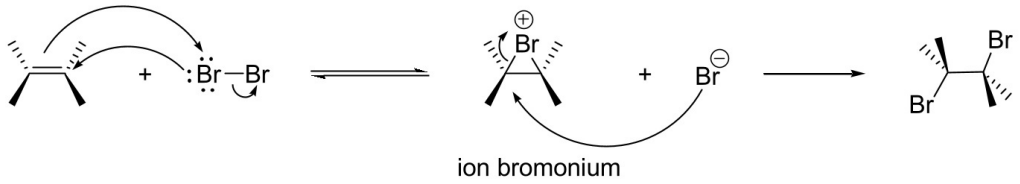
L'acide, utilisé en quantité catalytique, est régénéré en fin de réaction.

La régiosélectivité de la réaction est la même que celle de la réaction d'hydrohalogénation puisqu'elle est déterminée par la stabilité du carbocation intermédiaire (règle de Markovnikov).

Il est également possible d'effectuer une addition d'eau de régiosélectivité inverse (*anti-Markovnikov*), il s'agit de la réaction d'hydroboration d'alcènes suivie d'une oxydation (Fiche 24).

c) Addition de X_2 : réaction d'halogénation

L'addition d'un dihalogène sur un alcène conduit à un 1,2-dihalogénoalcane. Lors de l'halogénation, il y a formation d'un ***pont halogénium*** avec attaque de l'halogénure du côté opposé par rapport au pont, et donc formation du composé dihalogéné en *anti*. On dit que l'addition de X_2 sur la double liaison est une addition *anti*.



Cependant, seules les halogénations avec Br_2 et I_2 se déroulent selon ce mécanisme. En effet, lorsque l'on effectue la même réaction avec Cl_2, on n'observe pas le passage par le pont halogénium, mais l'addition directe sur la double liaison avec formation d'un carbocation et addition de l'ion chlorure sur les deux faces de ce carbocation.

24 Alcènes : réduction et oxydation

Mots clés

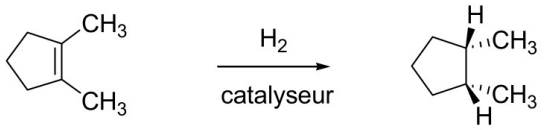
Hydrogénation, hydroboration, époxydation, dihydroxylation, ozonolyse

Une réduction est une addition d'atomes d'hydrogène ou un départ d'atomes d'oxygène, alors qu'une oxydation est un départ d'atomes d'hydrogène ou une addition d'atomes d'oxygène.

1. HYDROGÉNATION

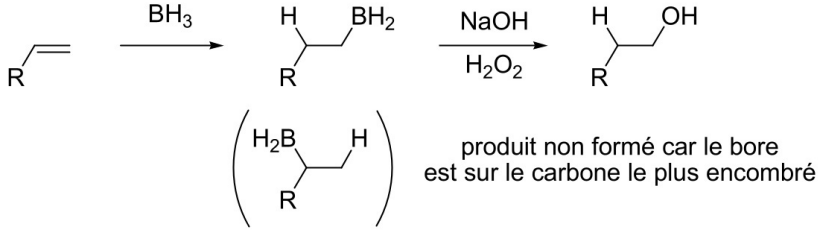
L'hydrogénation est l'addition de dihydrogène H_2 sur la liaison C=C de l'alcène, réduit en alcane correspondant. Cette réaction se fait en présence d'un catalyseur métallique (Pd, Pt, Ni).

La stéréochimie de cette réaction est *syn*, c'est-à-dire que les deux atomes d'hydrogène s'additionnent sur la même face de la double liaison.



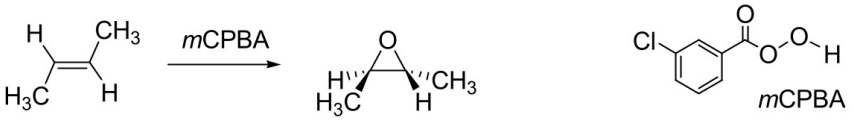
2. HYDROBORATION

La réaction d'hydroboration permet l'addition d'eau sur un alcène de façon ***anti-Markovnikov***. Cette réaction est stéréospécifique et régiosélective. Elle conduit à l'alcool avec le groupement hydroxyle sur l'atome de carbone le moins substitué. La réaction s'effectue en deux étapes, la première étant une réaction de *syn*-hydroboration (addition de $H–BH_2$ sur une face de l'alcène) dans laquelle le bore s'additionne sur le carbone de la double liaison le moins encombré. La deuxième étape est l'oxydation du borane intermédiaire par le peroxyde d'hydrogène en milieu basique.

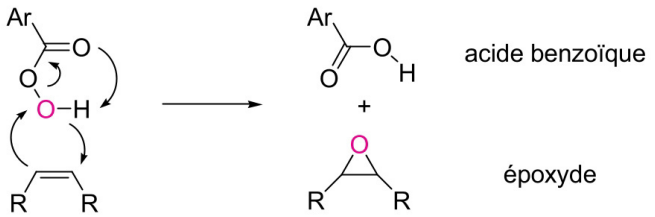


3. ÉPOXYDATION

Les alcènes sont oxydés en époxydes (également appelés oxiranes) par une réaction concertée avec un peracide (RCO_3H). Le peracide le plus couramment utilisé est l'acide *méta*chloroperbenzoïque (*m*CPBA).

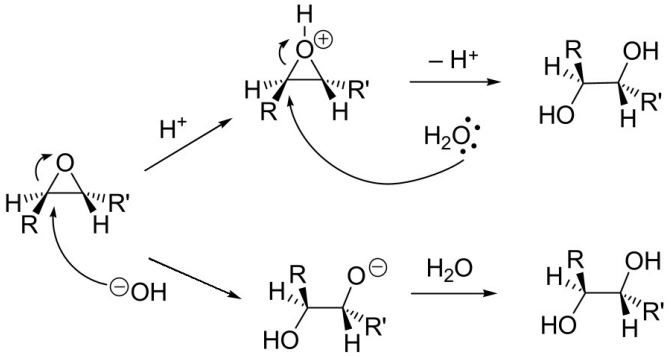


Le sous-produit formé au cours de la réaction est l'acide carboxylique correspondant, issu de la réduction du peracide.



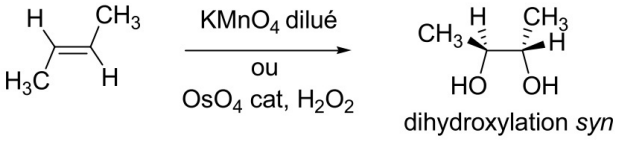
Si un composé comporte plusieurs doubles liaisons, la réaction d'un seul équivalent de peracide conduira à l'époxydation de la double liaison la plus riche en électrons.

Les époxydes peuvent ensuite subir une réaction d'ouverture du cycle en milieu aqueux, acide ou basique, pour conduire aux diols-1,2 par addition *anti* de deux fonctions alcool (Fiche 36).



4. DIHYDROXYLATION

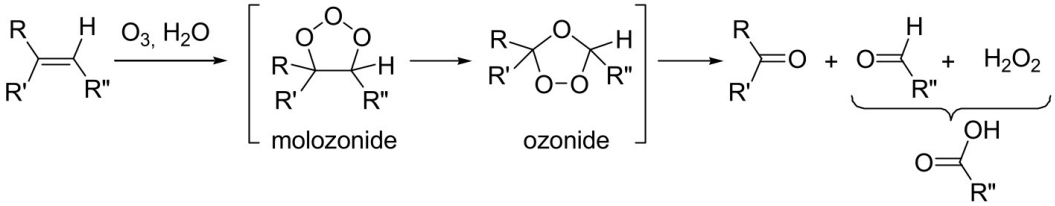
La réaction de dihydroxylation est une réaction d'oxydation qui permet d'obtenir des diols-1,2 par addition *syn* de deux fonctions alcool. Le réactif utilisé pour cette réaction est le permanganate de potassium $KMnO_4$ en solution diluée et à basse température (en effet, l'utilisation de $KMnO_4$ concentré à chaud entraîne la coupure de la liaison carbone-carbone).



Cette réaction peut également être réalisée à l'aide d'une solution de tétroxyde d'osmium OsO_4, très toxique, et généralement utilisé en quantité catalytique, régénéré par addition d'eau oxygénée utilisée comme cooxydant.

5. OZONOLYSE

L'ozone O_3 permet de faire une coupure oxydante de la double liaison en cétone ou en aldéhyde. La nature des composés obtenus dépend de la substitution de la double liaison. Dans le cas où un aldéhyde est obtenu, celui-ci est suroxydé dans le milieu réactionnel par H_2O_2 généré *in situ*, pour conduire à l'acide carboxylique correspondant. Pour éviter cette suroxydation, l'ozonolyse doit être réalisée en présence d'un réducteur (Zn, $(CH_3)_2S$, PPh_3…).

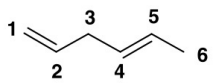


25 Diènes

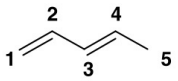
Mots clés

Addition conjuguée, cycloaddition, Diels-Alder, diénophile

Les diènes sont des composés qui comportent deux doubles liaisons carbone-carbone dans la molécule. Lorsque les deux doubles liaisons sont séparées par plus d'une simple liaison, la réactivité du diène est comparable à celle des alcènes. Cependant, lorsque le diène est ***conjugué***, c'est-à-dire que les deux doubles liaisons sont séparées par une seule liaison simple, cela confère à ces composés une réactivité particulière. Ce sont ces derniers, appelés aussi ***diènes-1,3***, qui seront étudiés dans cette fiche.



hexa-1,4-diène
diène non conjugué

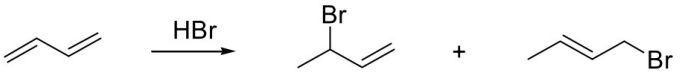


penta-1,3-diène
diène conjugué

1. RÉACTION D'ADDITION CONJUGUÉE

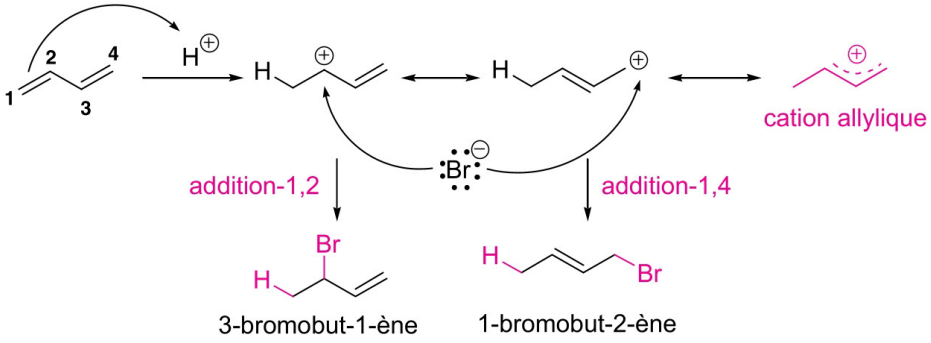
Bien que les diènes conjugués soient thermodynamiquement plus stables que les non conjugués en raison de la résonance, ils sont néanmoins plus réactifs d'un point de vue cinétique vis-à-vis des électrophiles.

Par exemple, lors de l'addition de HBr sur le buta-1,3-diène, deux produits d'addition sont obtenus, le 3-bromobut-1-ène et le 1-bromobut-2-ène dans les proportions respectives 80/20.



3-bromobut-1-ène 80% — 1-bromobut-2-ène 20%

La formation du composé minoritaire, appelé ***produit d'addition-1,4*** (dans lequel les atomes d'hydrogène et de brome s'additionnent sur les carbones 1 et 4 du diène) s'explique par l'existence de la forme de résonance du carbocation allylique intermédiaire. Ce carbocation thermodynamiquement favorisé peut être attaqué par le nucléophile, soit sur le carbone interne pour conduire au produit majoritaire, soit sur le carbone terminal pour conduire au produit d'addition-1,4.

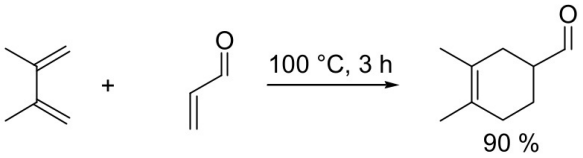


2. RÉACTION DE CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER

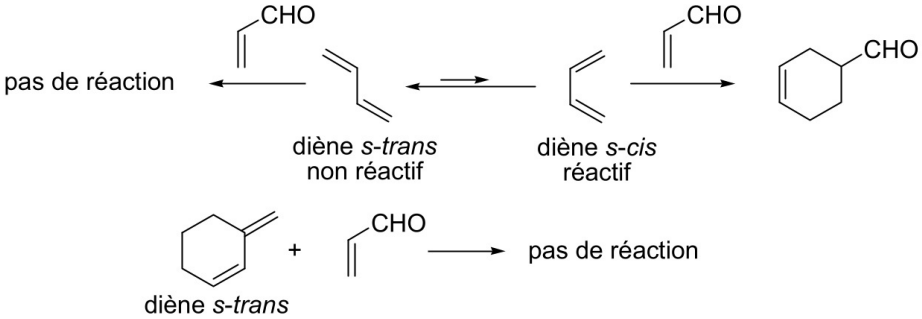
La réaction dans laquelle un alcène ou un alcyne, appelé aussi ***diénophile***, s'additionne à un diène conjugué pour former un dérivé cyclohexénique est appelée réaction de Diels-Alder. C'est une réaction de ***cycloaddition*** entre systèmes π, dans laquelle les liaisons se forment de manière simultanée et stéréospécifique. Cette réaction s'effectue simplement par chauffage.

Les deux exemples les plus simples sont l'addition de l'éthylène ou de l'acétylène sur le buta-1,3-diène pour conduire respectivement au cyclohexène et au cyclohexa-1,4-diène :

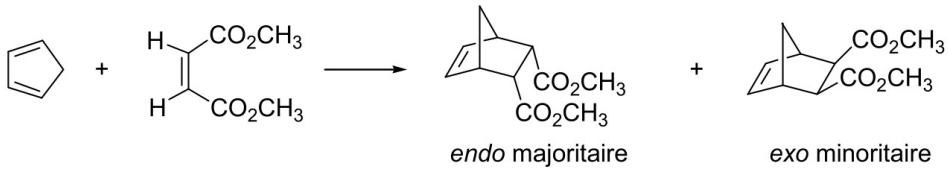
Cependant, ces deux réactions types ne conduisent aux produits attendus qu'avec de faibles rendements, et la facilité de la réaction de Diels-Alder dépend fortement de la nature des substituants du diène et du diénophile. La réaction est favorisée entre un alcène pauvre en électrons (substitué par des groupements électroattracteurs) et un diène riche en électrons (substitué par des groupements électrodonneurs). C'est le cas de la réaction de cycloaddition entre le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène et le propénal (ou acroléine), qui conduit à l'adduit de Diels-Alder avec un rendement de 90 %.



Il faut noter que pour que la réaction puisse avoir lieu, le diène doit pouvoir prendre la configuration *s-cis* (doubles liaisons en cis par rapport à la simple liaison) thermodynamiquement défavorisée.



Cette réaction de cycloaddition est sous contrôle orbitalaire, ce qui entraîne généralement la formation du stéréoisomère *endo* majoritaire lorsque le diène est cyclique, même si le composé *exo* est généralement le plus stable thermodynamiquement.



Cette sélectivité est régie par des interactions orbitalaires secondaires entre le système π du diène et celui des substituants insaturés du diénophile.

26 Alcynes

Mots clés

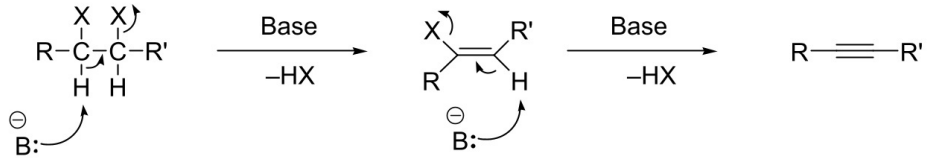
Alcyne vrai, hydrogénation, Lindlar, hydratation, hydroboration

Les alcynes, ou composés acétyléniques, possèdent une triple liaison, c'est-à-dire une liaison σ (sigma) et deux liaisons π (pi). Ils peuvent donc donner lieu à des réactions d'addition sur une ou deux insaturations.

1. PRÉPARATION DES ALCYNES

Les deux méthodes principales de préparation des alcynes sont la double élimination des 1,2-dihalogénoalcanes et l'alkylation des anions alcynure.

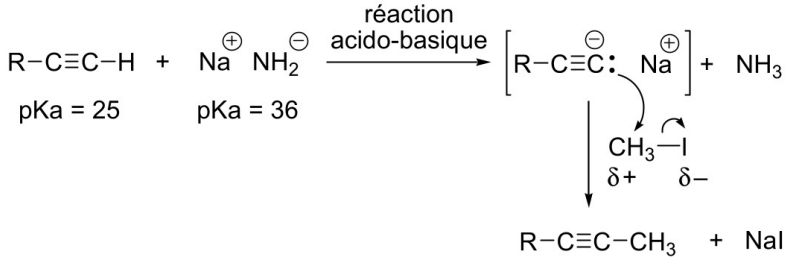
À partir de 1,2-dihalogénoalcanes, appelés dihalogénoalcanes vicinaux, la déshydrohalogénation en milieu basique conduit intermédiairement à un halogénoalcène qui subit une deuxième réaction d'élimination pour donner l'alcyne correspondant.



Les alcynes peuvent également être préparés à partir d'alcynes terminaux en milieu basique par réaction de l'anion acétylure avec des agents alkylants comme montré ci-dessous.

2. RÉACTIVITÉ DE L'ALCYNE VRAI : ACIDITÉ

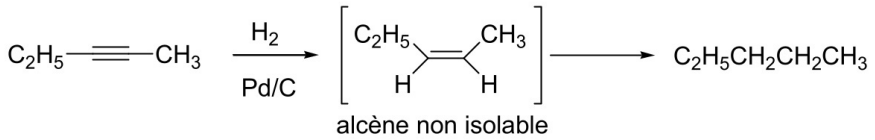
Les alcynes vrais ou alcynes terminaux ont un pKa de l'ordre de 25 et présentent donc un certain caractère acide. Ceci est dû à l'importance relative du caractère *s* des orbitales hybrides du carbone des alcynes terminaux par rapport aux alcènes ou aux alcanes. Cela explique leur réactivité face aux bases fortes comme le *n*-BuLi ou $NaNH_2$. L'anion alcynure formé par déprotonation par une base forte peut ensuite réagir avec différents électrophiles pour conduire à des alcynes disubstitués.



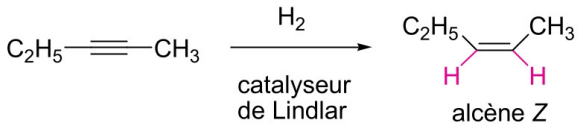
3. RÉACTIVITÉ DE LA LIAISON π

a) Réduction des alcynes

La réduction des alcynes peut être effectuée soit par hydrogénation catalytique, soit par réaction en présence de sodium métallique dans l'ammoniac liquide. L'hydrogénation catalytique se déroule dans les mêmes conditions que pour les alcènes. L'hydrogénation en présence de Pd/C ou de Pt conduit directement à l'alcane correspondant.

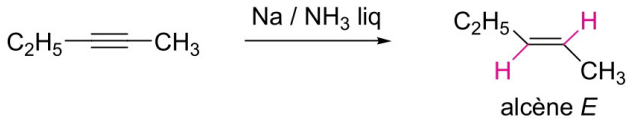


Cependant, la réaction peut être arrêtée au stade de l'alcène en utilisant des catalyseurs modifiés, tels que le catalyseur de Lindlar (palladium précipité sur du carbonate de calcium et désactivé par de l'acétate de plomb et de la quinoléine).

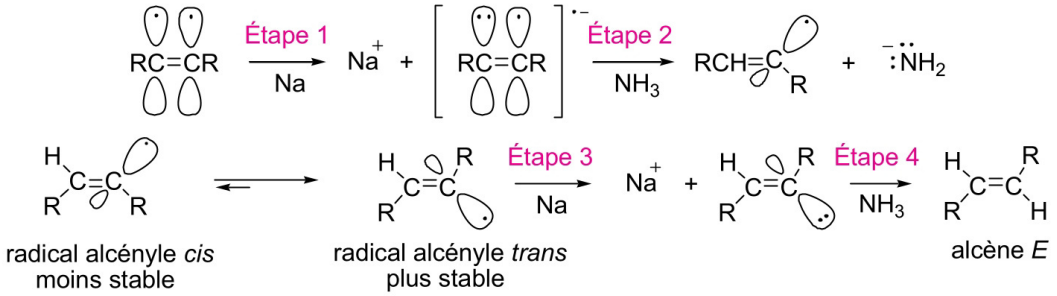


Dans ce cas, étant donné la stéréochimie *syn* de la réaction d'hydrogénation, la configuration de la double liaison de l'alcène obtenu est toujours *Z*.

Pour obtenir un alcène de configuration *E* à partir d'un alcyne on effectue une réduction par le sodium métallique dans l'ammoniac liquide.

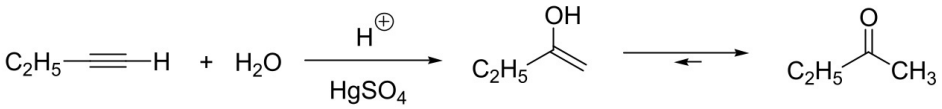


Dans ce cas, le mécanisme de la réaction peut être décomposé en quatre étapes : transfert d'un électron, première protonation avec formation du radical alcényle *trans* le plus stable, deuxième transfert d'électron, deuxième protonation :



b) Addition de H_2O

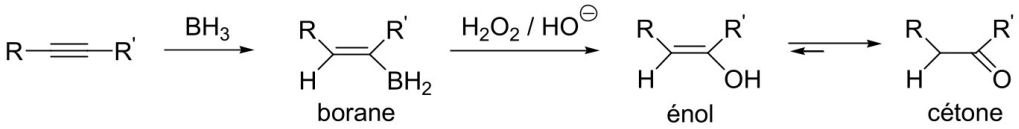
L'hydratation d'un alcyne se fait en milieu acide en présence de sels de mercure. Comme pour les alcènes, l'addition d'eau s'effectue en accord avec la règle de Markovnikov pour conduire à un énol qui se réarrange spontanément par tautomérie en dérivé carbonylé correspondant. L'hydratation d'un alcyne terminal conduit ainsi à une méthylcétone.



Les alcynes internes dissymétriques donnent lieu à la formation d'un mélange de cétones.

c) Hydroboration

L'hydroboration des alcynes comme celles des alcènes est régiosélective et conduit à la formation d'une cétone, plus stable que l'énol intermédiairement formé.



27 Aromaticité

Mots clés

Aromatique, système conjugué, résonance, aryle, phényle, benzyle

1. GÉNÉRALITÉS

Le benzène, hydrocarbure de formule brute C_6H_6, est le composé le plus connu de la famille des composés aromatiques. À l'origine, le terme ***aromatique*** désignait une famille de substances possédant une odeur caractéristique, souvent agréable.

À l'heure actuelle, on qualifie d'aromatiques les composés possédant une stabilisation exceptionnelle du fait d'un système plan, cyclique et comprenant un nombre d'électrons particulier. Un hydrocarbure est dit aromatique quand il correspond aux conditions suivantes (règle de Hückel) :

- composé cyclique avec des liaisons π conjuguées ;
- présence d'une orbitale *p* sur chaque atome du cycle ;
- molécule plane avec recouvrement des orbitales *p* ;
- $4n + 2$ électrons délocalisables (n est un entier positif ou nul).

Il est à noter qu'une lacune électronique permet la délocalisation sur un cycle. De manière générale, la délocalisation des électrons est le fait de doubles liaisons conjuguées entre elles ou avec des doublets non liants.

2. STRUCTURE DU BENZÈNE : THÉORIE DE LA RÉSONANCE

En 1865, Kekulé proposa une formule cyclique formée par l'alternance de liaisons simples et doubles. Un tel système est appelé ***système conjugué***. La planéité de ce composé est un des faits particulièrement intéressants de la chimie. Kekulé mit en évidence le fait que plusieurs représentations de cette molécule sont équivalentes. Plus précisément, les doubles liaisons peuvent être placées n'importe où sur le cycle, de manière alternée.

La structure du benzène a été déterminée en 1931 par diffraction des rayons X. Les six atomes de carbone occupent les sommets d'un hexagone régulier. Les longueurs de liaison entre atomes de carbone sont toutes égales à 0,140 nm, intermédiaire entre une liaison simple (0,154 nm) et une liaison double (0,134 nm). Les six atomes d'hydrogène sont dans le même plan que les six atomes de carbone.

Le benzène ne peut donc pas être décrit de façon satisfaisante par une seule structure, mais par la résultante de ***formes limites***. Chaque fois que le noyau benzénique est symbolisé par un cycle comportant trois doubles liaisons, on gardera à l'esprit qu'un tel cycle n'est qu'une structure parmi la paire de structures de résonance dont la contribution représente la molécule. C'est pourquoi le cycle benzénique est parfois dessiné sous la forme d'un hexagone régulier dans lequel est inscrit un cercle représentant les six électrons délocalisés (forme appelée hybride de résonance).

3. STABILITÉ DU BENZÈNE

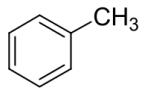
La réactivité chimique du benzène est fortement dépendante de son caractère aromatique. Le benzène est anormalement inerte. Par exemple, la plupart des alcènes peuvent être hydrogénés (la liaison double est transformée en liaison simple par addition d'hydrogène) sous une pression de 1 atm à température ambiante dans une réaction catalysée par le nickel. Dans le cas du benzène, cette même réaction doit être réalisée à 180 °C sous une pression de 2000 atm. En effet, l'addition d'hydrogène fait perdre le caractère aromatique, et donc la délocalisation des électrons qui contribue à stabiliser fortement le composé. Le benzène aura donc plutôt tendance à réagir par ***substitution*** de l'hydrogène, conservant ainsi son caractère aromatique. Il ne subit pas de réaction d'addition électrophile.

4. NOMENCLATURE DES COMPOSÉS AROMATIQUES

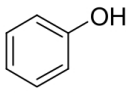
Le benzène est considéré comme étant la molécule aromatique de base.

De nombreux dérivés monosubstitués sont nommés en ajoutant simplement le nom du substituant sous forme de préfixe au mot benzène. Il y a trois arrangements possibles pour les dérivés disubstitués du benzène. Les substituants peuvent être adjacents, ce que l'on désigne par le préfixe 1,2- (ou encore *ortho*- ou *o*-), positionnés en 1,3- (préfixe *méta*- ou *m*-), ou bien en 1,4- (préfixe *para*- ou *p*-). Les substituants sont énumérés par ordre alphabétique. Lorsqu'il faut nommer les dérivés tri- et polysubstitués supérieurs, on numérote les six carbones du cycle de manière à avoir les indices les plus petits possibles lors de l'énumération des substituants.

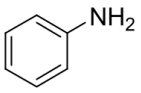
Cependant, de nombreux composés aromatiques ont hérité de noms triviaux qui seront utilisés à la place de leur nom systématique (**toluène** pour le méthylbenzène, **phénol** pour l'hydroxybenzène, **aniline** pour l'aminobenzène, etc.). Les dérivés de ces composés sont nommés en indiquant la (les) position(s) du (des) substituant(s) sur le cycle par un (des) numéro(s) ou à l'aide du (des) préfixe(s) *o*-, *m*-, *p*-. Le substituant qui confère au composé son nom de base est placé sur le carbone numéro 1.



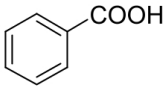
toluène



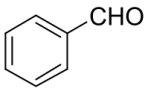
phénol



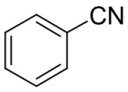
aniline



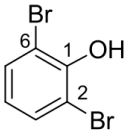
acide benzoïque



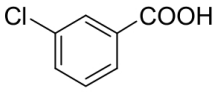
benzaldéhyde



benzonitrile



2,6-dibromophénol

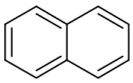


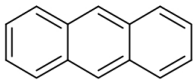
acide *m*-chlorobenzoïque

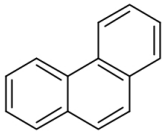
Le terme générique relatif aux benzènes substitués est ***arène***. Lorsqu'un arène est considéré comme substituant, on le nomme ***aryle*** (Ar). Le substituant aryle de base est le phényle, C_6H_5–. Le groupe $C_6H_5CH_2$– se nomme benzyle.

5. HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES

Le concept d'aromaticité peut être généralisé aux composés polycycliques (tels que le naphtalène, l'anthracène, etc.) qui présentent plusieurs des propriétés liées à l'aromaticité.


naphtalène


anthracène


phénanthrène

28 Chimie du benzène

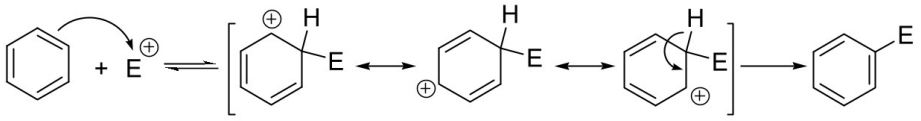
Mots clés

Acylation et alkylation de Friedel-Crafts, S_EAr, intermédiaire de Wheland, position benzylique

1. SUBSTITUTION ÉLECTROPHILE AROMATIQUE

a) Généralités

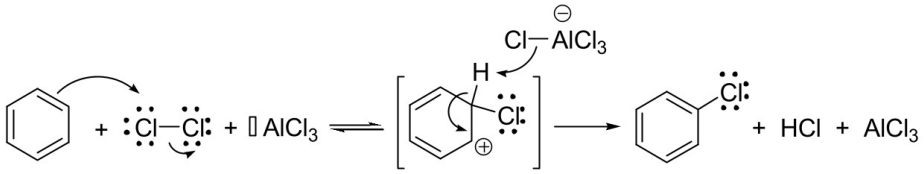
La substitution électrophile aromatique est une réaction au cours de laquelle l'un des atomes d'hydrogène du noyau aromatique est substitué par un groupement électrophile. C'est une réaction très importante en chimie organique puisqu'elle permet de préparer des composés aromatiques substitués par une grande variété de groupements fonctionnels. Au cours de cette réaction, le benzène joue le rôle de nucléophile, et réagit avec un réactif électrophile. Le mécanisme général de la réaction est le suivant :



La charge positive portée par l'intermédiaire réactionnel, nommé ***intermédiaire de Wheland***, est en réalité délocalisée sur le cycle par mésomérie, ce qui tend à stabiliser le carbocation benzénique. Cette réaction nécessite généralement un catalyseur du type acide de Lewis.

b) Halogénation

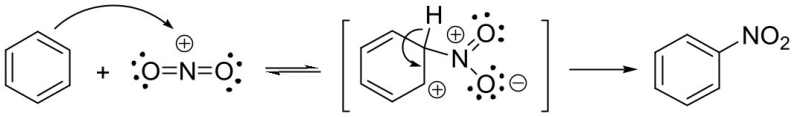
L'halogénation aromatique, dans laquelle un atome d'hydrogène est substitué par un atome d'halogène nécessite la présence d'un catalyseur de type acide de Lewis.



Elle permet de substituer un atome d'hydrogène par un atome de chlore, de brome ou d'iode mais n'est pas possible avec le fluor en raison de son puissant caractère oxydant qui entraîne une dégradation du produit de départ.

c) Nitration

La nitration aromatique est une substitution aromatique particulière au cours de laquelle un atome d'hydrogène est substitué par un groupement nitro (NO_2) pour former le nitrobenzène.

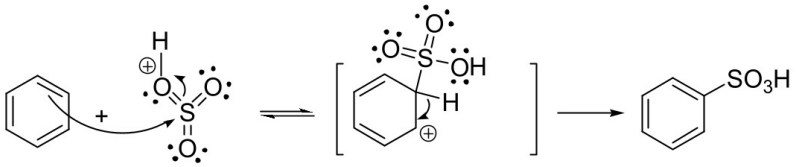


L'électrophile utilisé pour la substitution est NO_2^+ (ion nitronium) produit *in situ* par la protonation de l'acide nitrique par l'acide sulfurique.

$$H_2SO_4 + HNO_3 \longrightarrow HSO_4^- + NO_2^+ + H_2O$$

d) Sulfonation

La sulfonation aromatique permet de substituer un atome d'hydrogène par un groupement acide sulfonique (SO_3H) pour conduire à un acide benzènesulfonique. La réaction se fait en présence d'oléum, solution de SO_3 dans l'acide sulfurique. L'élimination de l'atome d'hydrogène dans l'intermédiaire de Wheland se fait par une réaction intramoléculaire.



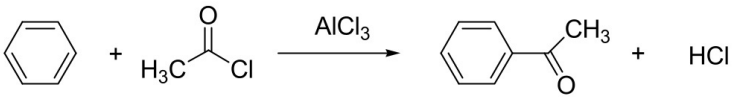
Un des intérêts de cette réaction est qu'il est possible d'éliminer le groupement acide sulfonique et de régénérer le benzène en chauffant l'acide benzènesulfonique dans une solution diluée d'acide sulfurique.

e) Alkylation de Friedel-Crafts

L'alkylation de Friedel-Crafts est un cas particulier de substitution électrophile aromatique. Cette réaction est l'alkylation d'un composé aromatique, comme le benzène, par un halogénoalcane. Cette réaction est catalysée par un acide de Lewis (comme $AlCl_3$) :

f) Acylation de Friedel-Crafts

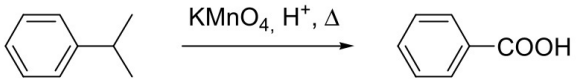
L'acylation de Friedel-Crafts est similaire à l'alkylation, à ceci près qu'elle consiste en l'acylation d'un composé aromatique, comme le benzène, par un chlorure d'acyle. Elle est effectuée en présence d'un acide de Lewis, qui doit être présent en quantité stœchiométrique car il complexe le produit formé :



2. RÉACTIONS AU NIVEAU DE LA CHAÎNE LATÉRALE

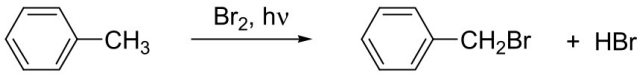
a) Coupure par oxydation

La réaction affecte la chaîne au niveau de l'atome de carbone en α du cycle. Cette position, dite benzylique, est très sensible à l'oxydation dans le cas où il y a au moins un atome d'hydrogène. La coupure de la chaîne s'effectue de manière totalement régiosélective quelle que soit sa longueur pour conduire à l'acide benzoïque.



b) Halogénation

L'halogénation photochimique a lieu exclusivement en position benzylique. Cette régiosélectivité s'explique par la formation d'un radical benzylique intermédiaire stabilisé par mésomérie.



29 Effet de substituants sur les dérivés du benzène

Mots clés

Groupe électrodonneur, électroattracteur, activant, désactivant, intermédiaire de Wheland

1. GÉNÉRALITÉS

La réactivité d'un composé aromatique substitué vis-à-vis d'une seconde substitution électrophile aromatique dépend fortement de la nature du substituant déjà présent. La réactivité est d'autant plus grande que le substituant apporte des électrons au système (par effet mésomère ou inductif donneur) et exalte la densité électronique du noyau aromatique. À l'inverse, certains substituants diminuent la réactivité du noyau aromatique (par effet mésomère ou inductif attracteur).

Le tableau ci-dessous donne quelques ordres de grandeurs de réactivité (rapportées à celle du benzène, fixée à 1) de quelques benzènes substitués. Le phénol est ainsi 1 000 fois plus réactif que le benzène, et le nitrobenzène 100 millions de fois moins.

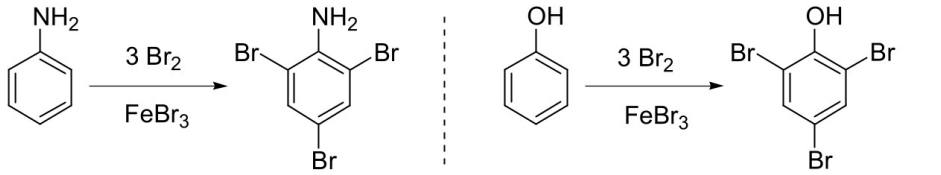
Substituant	$-N(CH_3)_2$	$-OH$	$-CH_3$	**–H**	–Cl	–COOH	$-NO_2$
Réactivité	$9 \cdot 10^6$	10^3	25	1	0,03	4.10^{-3}	10^{-8}

D'autre part, la nature du substituant déjà présent affecte l'orientation de la seconde substitution et les trois produits possibles (*ortho*, *méta* et *para*) ne se forment généralement pas dans les mêmes proportions.

2. EFFET DE SUBSTITUANTS EN RÉSONANCE AVEC LE CYCLE BENZÉNIQUE

a) Effet mésomère donneur

Les groupements électrodonneurs par résonance sont activants et orientent en *ortho* et *para*. C'est le cas des groupes NH_2 ou OH et qui augmentent la réactivité du noyau benzénique de telle sorte que l'halogénation de l'aniline ou du phénol conduit très rapidement à la formation des produits tribromés en *ortho* et *para*.



Aniline — 2,4,6-tribromoaniline — Phénol — 2,4,6-tribromophénol

Les groupements moins activants (comme les amides) orientent la substitution en *ortho* et *para*, la position *para* étant majoritaire pour des raisons d'encombrement stérique.

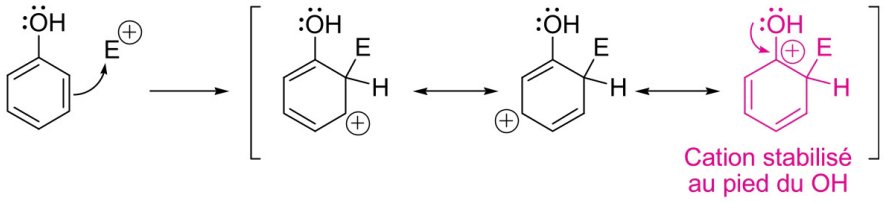
La régiosélectivité de l'attaque s'explique par la stabilisation de l'***intermédiaire de Wheland*** formé au cours de la première étape de la réaction.

La charge positive portée par l'intermédiaire réactionnel est en effet délocalisée sur le cycle par mésomérie, et c'est par attaque en position *ortho* et *para* qu'une des

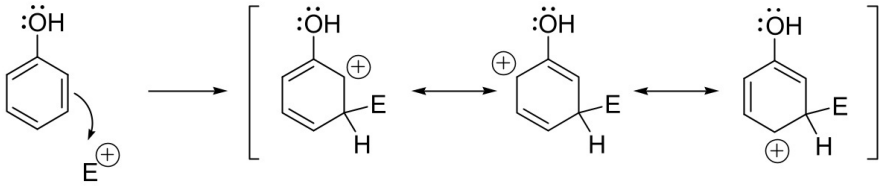
structures de résonance présente la charge positive au pied du substituant donneur. Par contre, l'attaque en *méta* conduit à un intermédiaire dans lequel aucune des formes limites ne fait apparaître la charge positive directement stabilisée au pied de ce substituant.

Par ailleurs, la formation majoritaire du produit de substitution *para* par rapport au produit *ortho* vient uniquement de l'encombrement stérique créé par le groupement déjà présent sur le cycle benzénique.

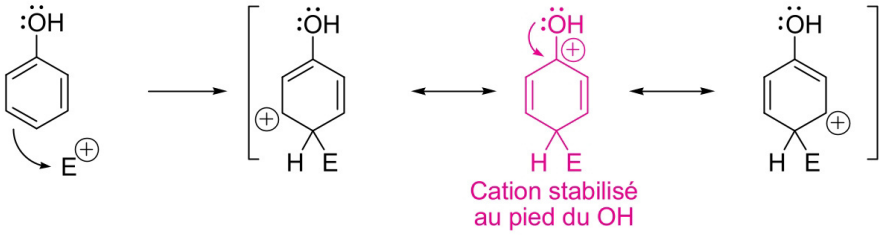
Attaque en ortho



Attaque en méta



Attaque en para



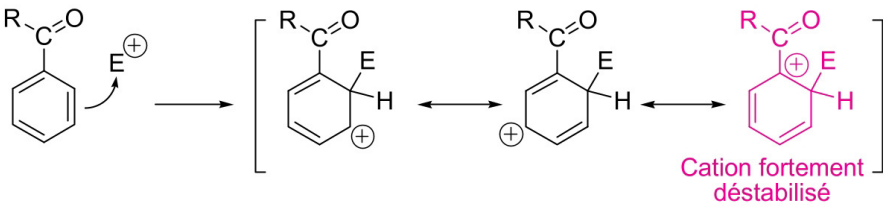
b) Effet mésomère attracteur

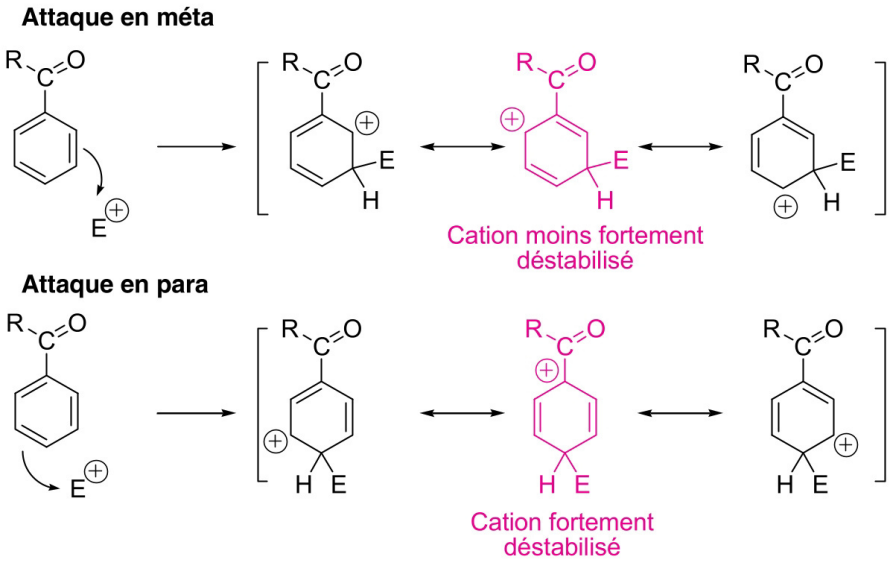
Les groupements électroattracteurs par résonance sont désactivants et orientent en *méta*. C'est le cas de l'acide benzoïque par exemple, qui subit une réaction de nitration en position *méta* mille fois moins vite que le benzène.

Comme dans le cas précédent, la régiosélectivité de la réaction s'explique par l'existence des différentes structures de résonance de l'***intermédiaire de Wheland*** qui, dans ce cas, est déstabilisé par la présence du groupement attracteur.

Cependant, c'est seulement dans le cas de la substitution en position *méta* qu'aucune forme limite ne présente de charge positive fortement déstabilisée au pied du groupement électroattracteur. Un groupement attracteur oriente donc la substitution électrophile en position *méta* par une moins grande déstabilisation qu'en position *ortho* ou *para*.

Attaque en ortho

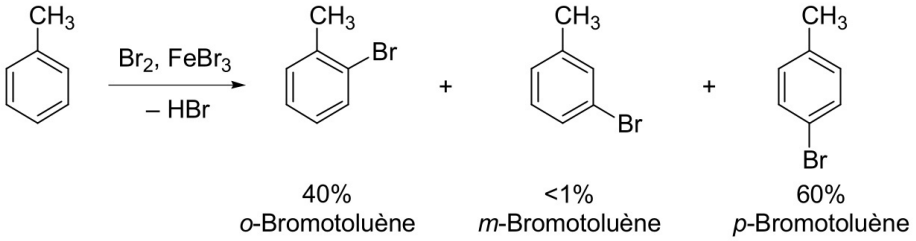




3. ORIENTATION

a) Effet électrodonneur

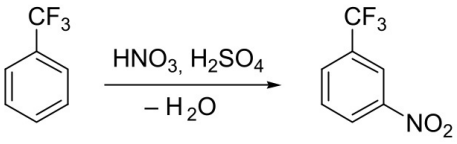
Les groupements alkyles étant activants, la bromation électrophile du méthylbenzène (toluène) conduit principalement à la substitution en *para* (60 %) et en *ortho* (40 %), seules des traces de produit de substitution *méta* sont obtenues.



Ces groupements orientent donc la substitution en position *ortho* et *para* (*para* majoritaire) et les proportions de produits formés sont comparables quelle que soit la nature de l'électrophile ; c'est donc effectivement le groupe méthyle qui oriente la substitution.

b) Effet électroattracteur

Les groupes électroattracteurs par effet inductif sont désactivants et orientent en position *méta*. C'est le cas de la nitration du trifluorométhylbenzène dont la vitesse de réaction est très faible et qui conduit, dans des conditions drastiques, uniquement au produit de substitution *méta*.



c) Cas particulier des substituants halogénés

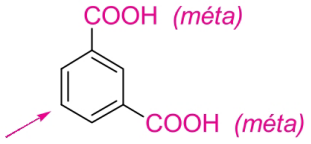
Les halogènes sont des atomes électronégatifs qui diminuent la densité électronique du cycle benzénique et sont pour cela désactivants même s'ils sont électrodonneurs par résonance et orientent donc en *ortho* et *para*.

En résumé, les groupements donneurs sont activants (la réactivité est plus importante) et *ortho-para* orienteurs, et les groupements attracteurs sont désactivants et *méta* orienteurs (à l'exception des halogènes). En règle générale, l'effet activant ou désactivant est d'autant plus important que le groupement est plus donneur ou attracteur. Le tableau ci-dessous répertorie les effets sur la réactivité et la régiosélectivité de quelques groupements fréquemment utilisés.

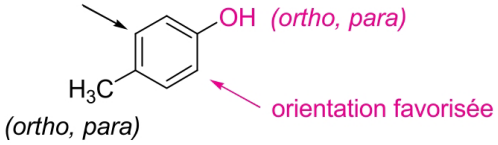
	Activant	Désactivant
Puissants	$-O^-$, –OH, NH_2 *ortho-para* orienteurs	$-NO_2$, $-NR_3^+$ (R=H ou alkyle), $-CCl_3$, $-CF_3$ *méta* orienteurs
Moyens	–OR, –NH–COR (R=alkyle) *ortho-para* orienteurs	–CN, $-SO_3H$, $-CO_2R$, –COR (R=H ou alkyle) *méta* orienteurs
Faibles	alkyles, aryles *ortho-para* orienteurs	halogènes *ortho-para* orienteurs

4. ATTAQUE ÉLECTROPHILE SUR DES COMPOSÉS BENZÉNIQUES DISUBSTITUÉS

Les effets de deux substituants sur la vitesse de la réaction et l'orientation de la substitution s'additionnent. Lorsque les deux substituants sont désactivants, la réaction est lente et l'attaque est orientée vers la position qui est en *méta* par rapport à eux (acide benzène-1,3-dicarboxylique). Lorsque les deux substituants sont activants, la réaction est accélérée et l'attaque est orientée vers les positions *ortho* et *para*. Dans le cas général, la substitution est contrôlée par l'activant le plus fort (comme dans le cas du *p*-méthylphénol) mais également par les effets stériques.

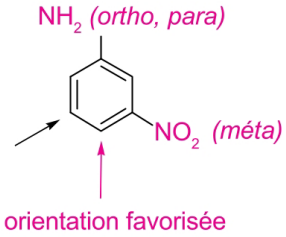


acide benzène-1,3-dicarboxylique



p-méthylphénol

La plus grande sélectivité est observée soit dans le cas où il n'y a qu'un groupement activant en présence d'autres substituants désactivants (*m*-nitroaniline), soit si les effets d'orientation de tous les groupes coïncident (acide benzène-1,3-dicarboxylique).



m-nitroaniline

30 Halogénoalcanes : propriétés

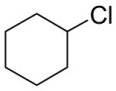
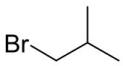
Mots clés

Halogénure d'alkyle, polarisabilité

1. GÉNÉRALITÉS

Les ***halogénoalcanes*** ou dérivés halogénés sont des composés de formule R–X où X est un atome d'halogène.

Dans la nomenclature IUPAC, l'halogène est considéré comme un substituant fixé au squelette de l'alcane, mais on parle également d'halogénures d'alkyles.

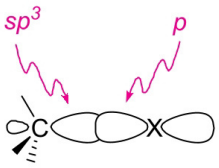
CH_3I			$(CH_3)_3C{-}Br$
iodométhane ou iodure de méthyle	chlorocyclohexane ou chlorure de cyclohexyle	1-bromo-2-méthylpropane	2-bromo-2-méthylpropane ou bromure de *tert*-butyle

2. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Du fait de la taille de l'halogène et de la polarité de la liaison carbone–halogène, les propriétés physiques des halogénoalcanes sont très différentes de celles des alcanes.

a) Force de la liaison C–X

La liaison C–X se fait par recouvrement d'une orbitale hybride sp^3 du carbone avec une orbitale p de l'halogène.



Or, lorsque l'on se déplace dans le tableau périodique du fluor à l'iode, la taille de l'orbitale p de l'halogène augmente et le nuage électronique autour de l'halogène devient plus diffus, ce qui entraîne un moins bon recouvrement avec l'orbitale sp^3 du carbone, d'où une diminution de la force de la liaison et une augmentation de la longueur de liaison.

	CH_3F	CH_3Cl	CH_3Br	CH_3I
Longueur de liaison (nm)	0,1385	0,1784	0,1929	0,2139
Force de la liaison ($kJ{\cdot}mol^{-1}$)	460	356	297	238

b) Polarisation de la liaison C–X

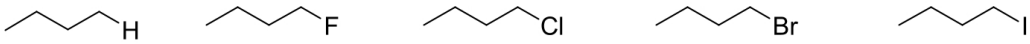
La polarisation de la liaison C–X est due à l'électronégativité des halogènes qui augmente la densité électronique de la liaison vers l'atome le plus électronégatif. Or, l'électronégativité augmente en se déplaçant de bas en haut et de gauche à droite sur le tableau périodique. Le fluor est l'élément le plus électronégatif (Fiche 1).

Plus l'halogène est électronégatif, plus la polarisation de la liaison C–X est forte et plus le carbone est rendu électrophile et donc susceptible de subir des attaques de nucléophiles (Fiche 31).

c) Température d'ébullition

Les halogénoalcanes ont des points d'ébullition plus élevés que ceux des alcanes correspondants, en raison des interactions dipôle-dipôle entre les molécules (attraction coulombienne entre les extrémités δ^+ et δ^- des dipôles des liaisons C–X).

D'autre part, la température d'ébullition augmente avec la taille de l'halogène car les forces de van der Waals sont plus importantes quand les électrons ne sont pas maintenus fermement autour du noyau, ce qui entraîne une polarisation temporaire générée par l'approche d'une autre molécule (Fiche 4).



$T_{éb}$ = – 0,5 °C	$T_{éb}$ = 32,5 °C	$T_{éb}$ = 78,4 °C	$T_{éb}$ = 101,6 °C	$T_{éb}$ = 130,5 °C

Cette polarisation temporaire est appelée ***polarisabilité*** : facilité avec laquelle un nuage électronique se déforme sous l'influence d'un champ électrique.

La polarisabilité augmente lorsque la distance entre les électrons de la couche périphérique et le noyau augmente.

La polarisabilité des halogènes croît donc comme suit : F < Cl < Br < I.

31 Halogénoalcanes : réactions de substitution nucléophile

Mots clés

Carbocation, intermédiaire réactionnel, état de transition, ordre 1, ordre 2, inversion de Walden

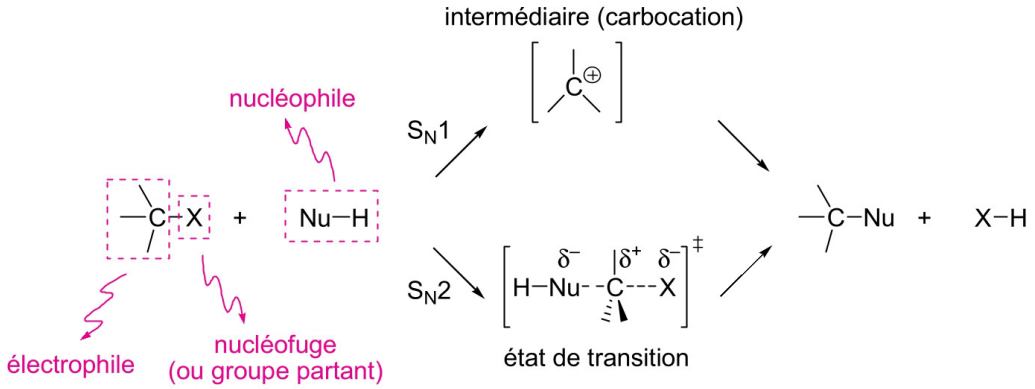
1. GÉNÉRALITÉS

Du fait de la polarisation de la liaison $C^{\delta+}–X^{\delta-}$ (Fiche 30), le carbone réagit avec des espèces nucléophiles (possédant des paires électroniques libres ou une charge négative).

Cette réaction, appelée substitution nucléophile (S_N), peut se faire suivant deux mécanismes qui diffèrent par la chronologie de deux événements principaux :

- la rupture de la liaison C–X ;
- la formation de la liaison C–Nu.

Si ces deux événements se passent en deux étapes, on parle de réaction d'ordre 1 (S_N1), s'ils se font simultanément, on parle de réaction d'ordre 2 (S_N2).



2. SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE D'ORDRE 1

a) Mécanisme

Les caractéristiques de la S_N1 sont les suivantes :

- deux étapes élémentaires ;
- réaction unimoléculaire ;
- cinétique d'ordre 1 : $v = k\,[RX]$.

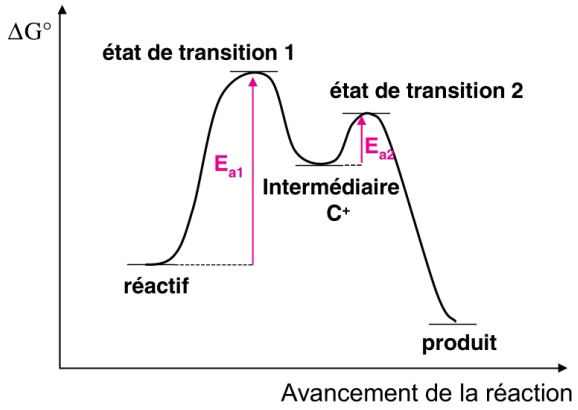
La première étape conduit à la formation d'un carbocation C^+ plan, intermédiaire réactionnel qui se forme sans l'intervention du nucléophile.

Dans une seconde étape, le carbocation réagit avec le nucléophile pour conduire au produit de la réaction.

1re étape $\quad R–X \xrightleftharpoons{\text{lente}} R^{\oplus} + X^{\ominus}$

2e étape $\quad R^{\oplus} + Nu–H \xrightarrow{\text{rapide}} R–Nu + H^{\oplus}$

Il s'agit donc d'une réaction complexe (succession de réactions élémentaires) dont le profil énergétique est le suivant :



Chaque réaction élémentaire nécessite un apport énergétique, appelé énergie d'activation (E_a) qui est la différence d'énergie entre le produit de départ de la réaction élémentaire considérée et l'état de transition ou maximum d'énergie (Fiche 17).

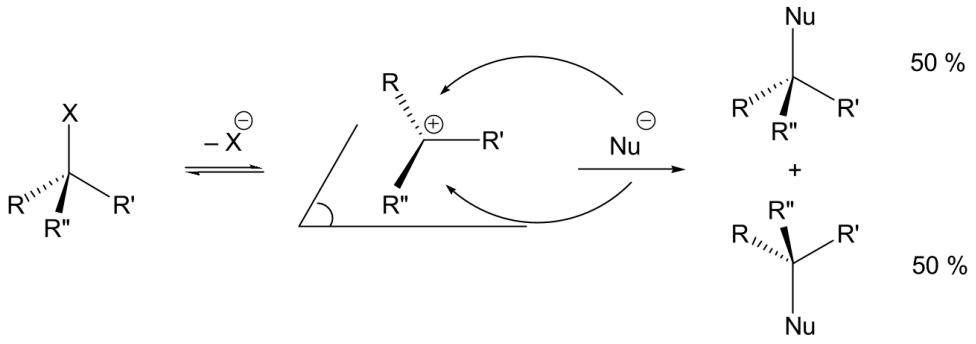
L'étape qui impose sa vitesse est l'étape lente appelée étape déterminante. Il est raisonnable de considérer la rupture de la liaison R–X comme l'étape lente puisqu'elle conduit à la formation d'un intermédiaire réactionnel instable, et nécessite donc le plus d'énergie.

La vitesse de la réaction ne dépend donc que de la première étape et n'est fonction que de la concentration en halogénoalcane :

$$v = k\,[RX] \qquad \text{avec } k = \text{constante de vitesse}$$

b) Aspect stéréochimique

La S_N1 est une réaction qui n'est ***pas stéréospécifique***. En effet, l'intermédiaire (non isolé mais en principe isolable) est un carbocation plan. L'éventuelle information chirale portée par l'électrophile est perdue dans le carbocation et donc dans le produit de substitution qui est alors obtenu sous forme racémique, soit un mélange inactif des deux énantiomères R/S = 50/50. Il y a ***racémisation*** lors d'une réaction d'ordre 1.



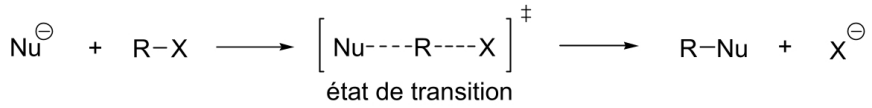
3. SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE D'ORDRE 2

a) Mécanisme

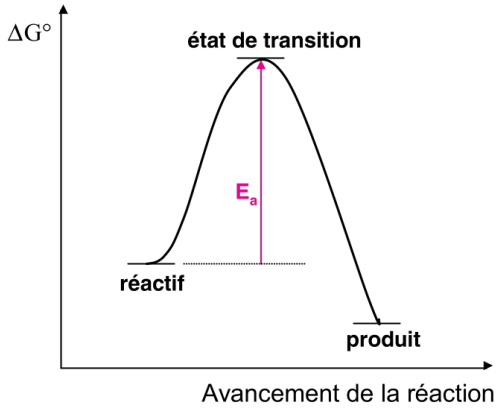
Les caractéristiques de la S_N2 sont les suivantes :

- une étape élémentaire ;
- réaction bimoléculaire ;
- cinétique d'ordre 2 : $v = k\,[RX]\,[Nu^-]$.

Cette réaction est concertée, c'est-à-dire que l'attaque du nucléophile se fait en même temps que le départ de X : la rupture de la liaison C–X et la formation de la liaison C–Nu sont simultanées.



Il n'y a pas passage par un intermédiaire réactionnel, et il s'agit d'une réaction élémentaire dont le profil énergétique est le suivant :



C'est une réaction bimoléculaire déclenchée par la collision entre les deux réactifs RX et Nu^-.

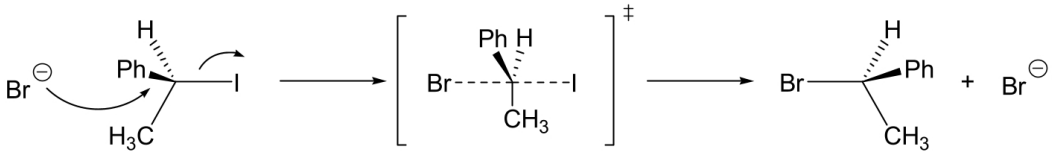
La vitesse de la réaction obéit à une cinétique du deuxième ordre et est donc fonction de la concentration en halogénoalcane ainsi qu'en nucléophile :

$$v = k\,[RX]\,[Nu^-] \qquad \text{avec } k = \text{constante de vitesse}$$

b) Aspect stéréochimique

La S_N2 est une réaction ***stéréospécifique***. L'éventuelle information chirale portée par l'électrophile n'est pas perdue dans le produit de substitution. En effet, si la réaction s'effectue sur un énantiomère du substrat, elle conduit à la formation d'un seul énantiomère du produit. De plus, elle s'accompagne d'une inversion de la configuration relative du carbone asymétrique : c'est l'***inversion de Walden***.

L'approche du nucléophile se fait sur le carbone du côté opposé au groupe partant. Cette approche provoque une polarisation accrue de la liaison C–X qui subira une rupture hétérolytique lorsque le nucléophile sera totalement lié au carbone.



4. FACTEURS DÉTERMINANTS DU MÉCANISME

Les facteurs déterminants sont les suivants :

- nature du substrat RX ;
- nature du nucléofuge (ou groupe partant) ;
- nature du nucléophile ;
- nature du solvant.

a) Influence de l'halogénoalcane

Le carbone portant l'halogène peut être primaire, secondaire ou tertiaire.

- Dans le cas d'une réaction d'ordre 1, la vitesse de la réaction augmente avec le degré de substitution du carbone :

$$\underset{\text{III}^{\text{aire}}}{R_3C-X} > \underset{\text{II}^{\text{aire}}}{R_2CH-X} > \underset{\text{I}^{\text{aire}}}{RCH_2-X} > CH_3-X$$

  Ceci est dû à la stabilité du carbocation formé dans la première étape : plus il est substitué, plus il est stable, plus la vitesse de réaction est grande.

  Tout autre effet qui stabilisera le carbocation (mésomérie…) favorisera une cinétique d'ordre 1.

- Dans le cas d'une réaction d'ordre 2, c'est l'inverse, la vitesse diminue quand le degré de substitution du carbone augmente :

$$CH_3-X > \underset{\text{I}^{\text{aire}}}{RCH_2-X} > \underset{\text{II}^{\text{aire}}}{R_2CH-X} > \underset{\text{III}^{\text{aire}}}{R_3C-X}$$

  Ceci est dû à l'encombrement stérique autour de l'atome de carbone, encombrement créé par les groupements R, qui gêne l'attaque du nucléophile et rend la proportion de collisions inefficaces plus importante. La S_N2 est très sensible à l'encombrement stérique.

b) Influence du nucléofuge (groupe partant)

Le caractère « partant » du nucléofuge X, ou « pouvoir nucléofuge » influence plus les réactions d'ordre 1 que les cinétiques d'ordre 2.

Les réactions d'ordre 1 sont d'autant accélérées que le nucléofuge est meilleur groupe partant. Ceci est dû au fait que le groupe partant se dissocie lors de l'étape déterminante. C'est la raison pour laquelle les iodoalcanes réagissent plus facilement que les bromures correspondants car la liaison C–I est plus fragile que la liaison C–Br (Fiche 4).

c) Influence du nucléophile

Le nucléophile n'influence pas la vitesse d'une réaction d'ordre 1, mais détermine seulement la nature du produit obtenu. Ainsi, même un nucléophile très faible peut réagir par un processus S_N1.

Dans le cas d'une S_N2, la vitesse de réaction est directement liée à l'aptitude du nucléophile à déplacer le nucléofuge, c'est-à-dire à la force du nucléophile.

d) Influence du solvant

Les solvants polaires protiques, c'est-à-dire susceptibles de donner des protons (eau, alcools…) favorisent les réactions d'ordre 1 en facilitant la formation du carbocation par stabilisation d'un intermédiaire chargé.

Les solvants polaires aprotiques (acétone…) favorisent les réactions d'ordre 2 en rendant le nucléophile plus réactif par solvatation de son cation associé.

32 Halogénoalcanes : réactions d'élimination

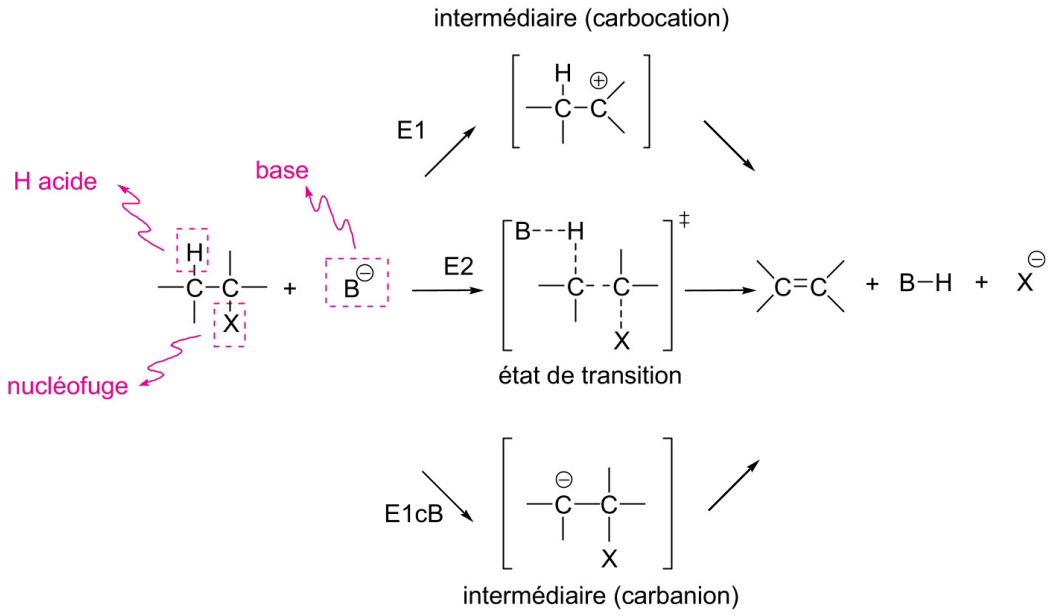
Mots clés

Déshydrohalogénation, ordre 1, ordre 2, E1cB, Zaitsev

1. GÉNÉRALITÉS

Lorsqu'un halogénoalcane possède au moins un atome d'hydrogène sur un carbone adjacent à la liaison C–X (en α), l'action d'une base peut provoquer une ***déshydrohalogénation*** avec formation d'une double liaison.

Cette réaction d'élimination peut se faire en deux étapes, on parle de réaction d'ordre 1 (E1 ou E1cB), ou en une seule étape, on parle de réaction d'ordre 2 (E2).



2. ÉLIMINATION D'ORDRE 1

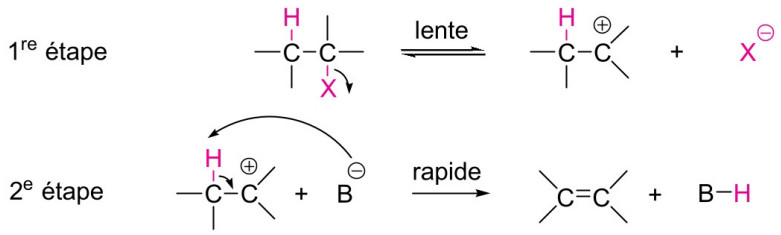
a) Mécanisme

Les caractéristiques de la E1 sont les suivantes :

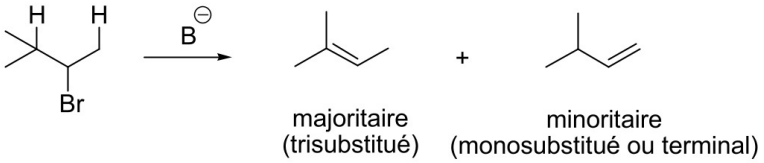
- deux étapes élémentaires ;
- réaction unimoléculaire ;
- cinétique d'ordre 1 : $v = k\,[RX]$.

La première étape conduit à la formation d'un carbocation C^+ plan, intermédiaire réactionnel qui se forme sans l'intervention de la base.

Dans une seconde étape, la base réagit avec le carbocation pour conduire à l'alcène, produit de la réaction, par élimination de l'hydrogène en α.



S'il y a deux protons en α susceptibles d'être éliminés, celui qui est arraché est celui qui conduit à l'alcène le plus substitué, c'est-à-dire le plus stable thermodynamiquement (règle de Zaitsev).

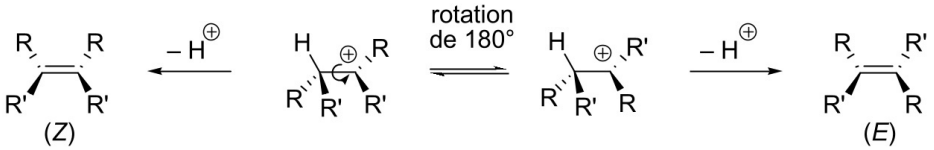


Il s'agit donc d'une réaction complexe, succession de deux réactions élémentaires, dont le profil énergétique est équivalent à celui de la S_N1 (Fiche 31).

La réaction d'élimination E1 est favorisée par les facteurs qui facilitent la formation du carbocation intermédiaire et qui augmentent sa stabilité (halogénoalcane tertiaire, solvant polaire protique).

b) Aspect stéréochimique

L'élimination E1 est une réaction qui n'est ***pas stéréospécifique*** en raison de la possibilité de rotation qui existe au sein du carbocation.



Si l'alcène peut exister sous deux formes stéréoisomères *Z* et *E*, on obtient un mélange dans lequel l'isomère *E* est majoritaire en raison de sa plus grande stabilité.

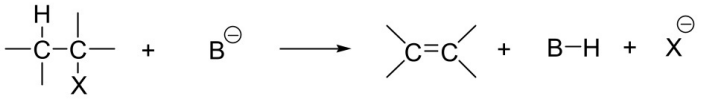
3. ÉLIMINATION D'ORDRE 2

a) Mécanisme

Les caractéristiques de la E2 sont les suivantes :

- une étape élémentaire ;
- réaction bimoléculaire ;
- cinétique d'ordre 2 : $v = k\,[RX]\,[B^-]$.

Cette réaction est concertée, c'est-à-dire que l'attaque de la base se fait en même temps que le départ de X : la rupture de la liaison C–X et celle de la liaison C–H sont simultanées.



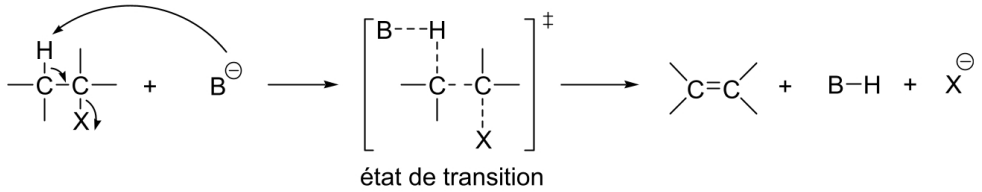
Il n'y a pas passage par un intermédiaire réactionnel, et il s'agit d'une réaction élémentaire dont le profil énergétique est équivalent à celui de la S_N2 (Fiche 31).

Ce mécanisme est favorisé dans des solvants polaires aprotiques, et quand le carbocation susceptible de se former n'est pas stabilisé.

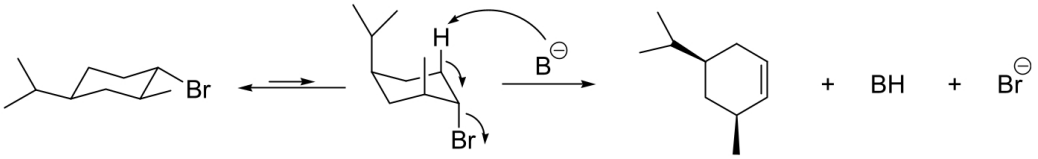
b) Aspect stéréochimique

L'élimination E2 est une réaction ***stéréosélective*** (elle conduit à la formation d'un seul stéréoisomère *Z* ou *E*) et ***stéréospécifique***.

Il est obligatoire que les atomes H et X éliminés lors de la réaction soient en *anti* l'un par rapport à l'autre et dans le même plan : l'élimination est ***anti-coplanaire***.



Dans le cas particulier de l'élimination E2 dans les cyclohexanes, le conformère qui subit l'élimination est celui qui permet une élimination *anti*, même s'il ne s'agit pas du conformère le plus stable :



4. ÉLIMINATION E1cB

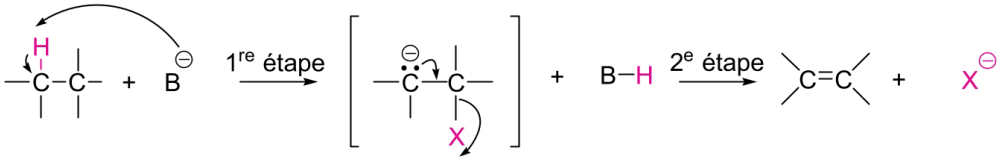
a) Mécanisme

Les caractéristiques de la E1cB sont les suivantes :

- deux étapes élémentaires ;
- réaction unimoléculaire.

La première étape conduit à la formation d'un intermédiaire carbanionique qui se forme par élimination de l'hydrogène le plus acide et le plus accessible.

Dans une seconde étape, le basculement du doublet électronique conduit à l'alcène, produit de la réaction, par élimination du groupe partant.

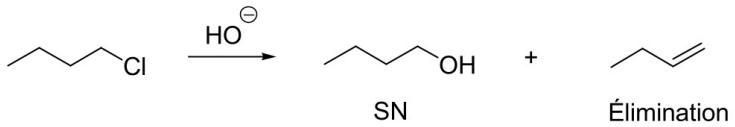


S'il y a deux protons en α susceptibles d'être éliminés, celui qui est arraché est celui qui conduit à l'alcène le moins substitué (élimination anti-Zaitsev). C'est le cas de l'élimination d'Hofmann conduisant à l'alcène cinétique à partir d'un ammonium quaternaire (Fiche 38).

5. COMPÉTITION SUBSTITUTION-ÉLIMINATION

Dans ce genre de réactions, il y a souvent compétition entre la réaction d'élimination et la réaction de substitution nucléophile.

En effet, un même réactif (par exemple HO^-) peut conduire aux produits d'élimination et de substitution car les bases sont toujours plus ou moins nucléophiles.



Les facteurs susceptibles d'influer sur le mécanisme sont essentiellement les suivants :

- nature du substrat ;
- nature du réactif ;
- température.

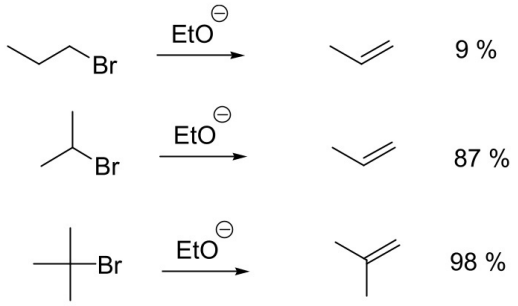
a) Influence du substrat

Le pourcentage d'élimination augmente avec le nombre de groupements alkyles liés à l'atome de carbone portant l'halogène.

$$RCH_2{-}X \quad < \quad R_2CH{-}X \quad < \quad R_3C{-}X \xrightarrow{\qquad\qquad} E\,/\,SN$$

Ceci est dû au fait que, lors d'une réaction de substitution nucléophile, le carbone reste hybridé sp^3 et conserve donc sa géométrie tétraédrique, alors que dans une réaction d'élimination, il y a passage d'un carbone sp^3 à un carbone sp^2 avec une décompression stérique favorable puisque les angles passent de 109° à 120°.

Cette décompression stérique, peu effective sur un carbone primaire dont l'environnement est peu comprimé, devient importante sur un carbone tertiaire, d'autant plus que les groupements sont volumineux.



b) Influence du réactif

Les bases fortes comme HO^- ou les alcoolates RO^- favorisent les réactions d'élimination. Par contre, les réactifs fortement nucléophiles et peu basiques comme I^- ou RS^- favorisent les réactions de substitution nucléophile.

c) Influence de la température

La formation du produit d'élimination est favorisée par augmentation de la température.

33 Organométalliques

Mots clés

Organomagnésien, réactif de Grignard, organolithien, organocuprate

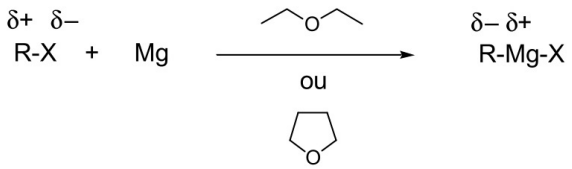
1. INTRODUCTION

Les composés organométalliques sont des molécules qui comportent une liaison carbone-métal. Les métaux sont moins électronégatifs que le carbone ; la liaison métal carbone est donc polarisée $C^{\delta-}$–$M^{\delta+}$. De ce fait, les composés organométalliques présentent un comportement nucléophile.

2. PRÉPARATION DES ORGANOMAGNÉSIENS

Les organométalliques les plus couramment utilisés sont les composés organomagnésiens comportant une liaison carbone-magnésium et de formule générale RMgX avec X un halogène tel que Cl, Br ou I. Les composés organomagnésiens sont aussi appelés réactifs de Grignard du nom du chimiste français Victor Grignard qui les a découverts (Prix Nobel en 1912). Cependant, les organocuprates et les organolithiens (Fiches 34 et 42) sont aussi utilisés en chimie organique.

Les organomagnésiens sont préparés à partir des halogénoalcanes correspondants R–X en présence de magnésium métallique dans un solvant anhydre, tel que l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane (THF).



Lors de la formation du réactif de Grignard, il y a inversion de la polarité du carbone qui est chargé δ^+ (donc électrophile) dans l'halogénoalcane et δ^- (donc nucléophile) dans l'organomagnésien.

Comme il a été dit plus haut, la préparation du réactif de Grignard se fait dans un solvant absolument anhydre. En effet, toute trace d'eau détruit l'organomagnésien selon la réaction ci-dessous :

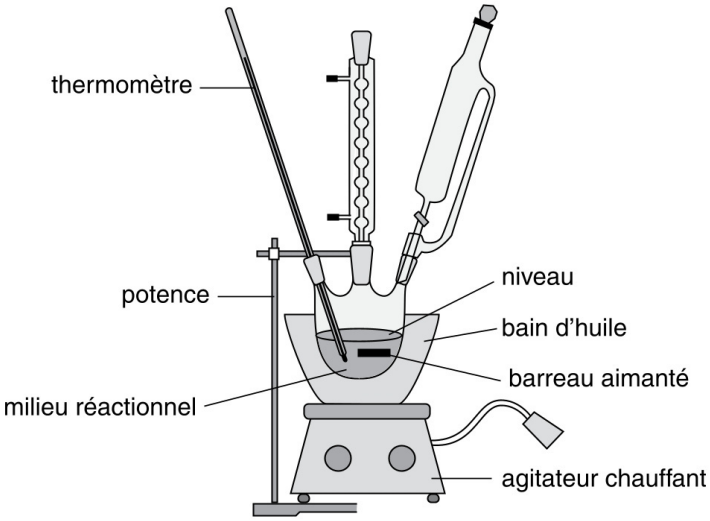
$$\text{R-Mg-X} + H_2O \longrightarrow \text{R-H} + 1/2\ MgX_2 + 1/2\ Mg(OH)_2$$

Pour préparer le dérivé organomagnésien d'un alcyne, il faut partir de l'alcyne vrai correspondant et d'un autre organomagnésien.

Dans ce cas, il s'agit d'une réaction acido-basique entre l'alcyne vrai acide et l'organomagnésien basique.

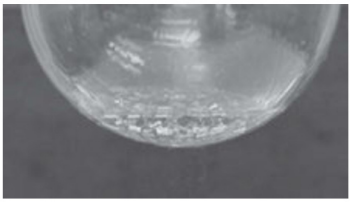
3. MISE EN ŒUVRE DE LA PRÉPARATION D'UN ORGANOMAGNÉSIEN

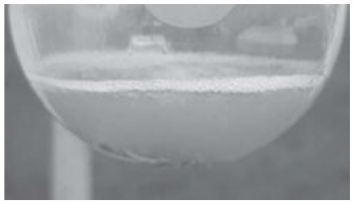
Le montage pour la préparation d'un réactif de Grignard est représenté ci-dessous :



Il est constitué d'un ballon tricol surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition isobare. Le montage est mis à l'abri de l'humidité à l'aide d'une garde à chlorure de calcium. Dans le ballon tricol est introduit le magnésium métallique sous forme de poudre ou de tournures. Le métal est recouvert de quelques millilitres d'éther diéthylique anhydre. L'halogénoalcane dont on veut préparer le réactif de Grignard est dilué dans de l'éther diéthylique et introduit dans l'ampoule à addition. Il est ensuite versé goutte à goutte dans le ballon. La réaction de formation du dérivé organomagnésien est exothermique. Le solvant (éther diéthylique) vient à ébullition. Ses vapeurs sont condensées grâce au réfrigérant.

La formation du réactif de Grignard est mise en évidence dans le ballon par la transformation des copeaux gris de magnésium en une solution grise puis jaunâtre, comme le montrent les deux photos ci-dessous :





4. AUTRES ORGANOMÉTALLIQUES

Outre les organomagnésiens on peut préparer d'autres réactifs organométalliques. Parmi eux on peut citer les ***organolithiens*** qui sont préparés à partir des halogénoalcanes par réaction avec le lithium métallique :

$$C_4H_9Br + 2\ Li \rightarrow C_4H_9Li + LiBr$$

Les ***organocuprates*** sont préparés à partir des organolithiens ou à partir des organomagnésiens :

$$2\ C_4H_9Li + CuI \rightarrow (C_4H_9)_2CuLi + LiI$$

$$2\ C_4H_9MgBr + CuBr \rightarrow (C_4H_9)_2CuMgBr + MgBr_2$$

34 Réactivité des organomagnésiens

Mots clés

Réaction de substitution, réaction d'addition, organocuprate, homologation

Nous avons vu (Fiche 33) que les réactifs de Grignard sont des nucléophiles. De ce fait, ils peuvent réagir avec des électrophiles pour créer des liaisons carbone-carbone.

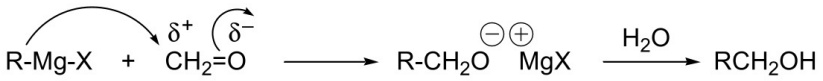
1. RÉACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE

La réaction des dérivés organomagnésiens avec des halogénoalcanes conduit à la création d'une liaison carbone-carbone entre un centre carboné nucléophile (celui de l'organométalllique) et un centre carboné électrophile (celui de l'halogénoalcane).

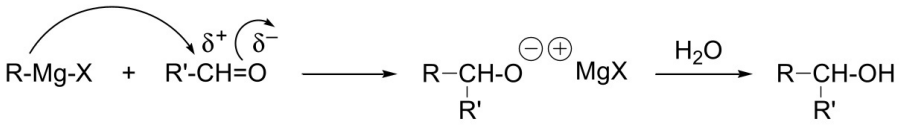
2. RÉACTIONS D'ADDITION

La réaction des dérivés organomagnésiens sur le carbone électrophile d'un carbonyle permet l'obtention d'alcools. Selon la nature du dérivé carbonylé mis en jeu, on accède à des alcools de classes différentes, après hydrolyse de l'alcoolate de magnésium intermédiaire.

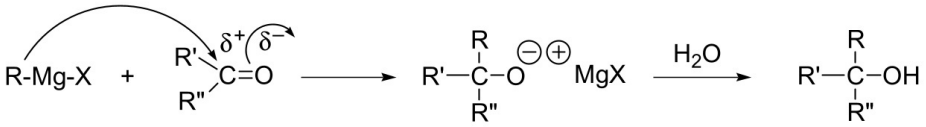
► **Addition sur le méthanal : synthèse d'alcools primaires**



► **Addition sur les aldéhydes : synthèse d'alcools secondaires**



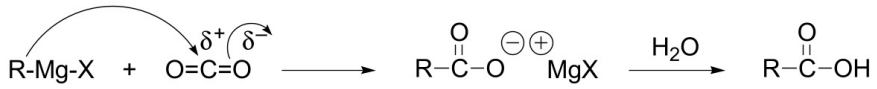
► **Addition sur les cétones : synthèse d'alcools tertiaires**



Les réactifs de Grignard peuvent également s'additionner sur d'autres groupements carbonyles.

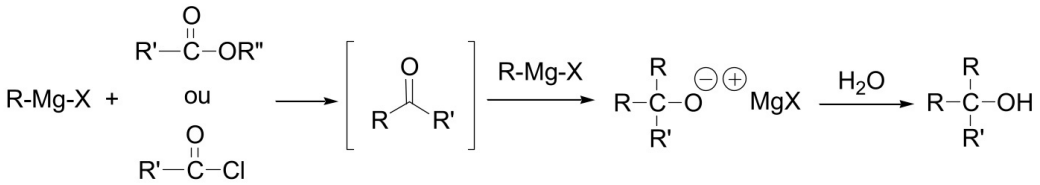
Ainsi, la réaction avec le dioxyde de carbone conduit aux acides carboxyliques correspondants.

► Addition sur le dioxyde de carbone : synthèse d'acides carboxyliques

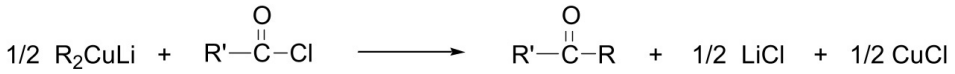


Lors de la réaction avec des esters RCOOR' ou des chlorures d'acyle RCOCl, on constate une double addition du dérivé organomagnésien conduisant à la formation de l'alcool tertiaire.

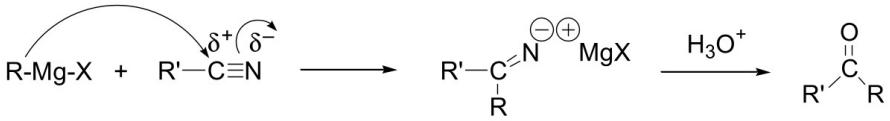
► Addition sur les esters ou les chlorures d'acyle : synthèse d'alcools tertiaires



Il n'est pas possible de s'arrêter au stade de la cétone intermédiaire dans ces conditions, la cétone formée étant plus réactive que l'ester de départ. Pour obtenir une cétone par addition d'un organométallique sur un chlorure d'acyle, il faut remplacer le réactif de Grignard par un autre organométallique moins réactif, comme un organocuprate R_2CuLi ou R_2CuMgX.

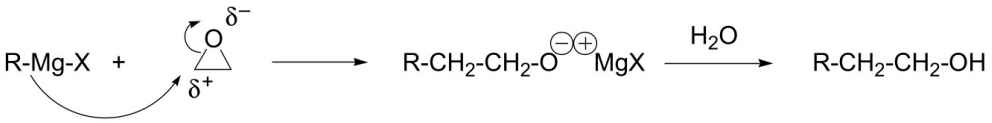


► Addition sur les nitriles : synthèse de cétones

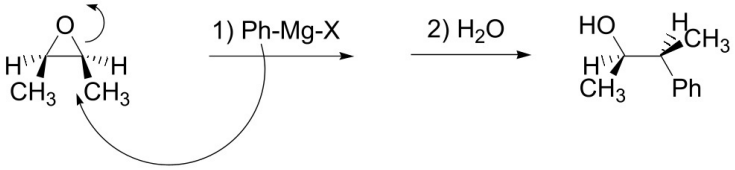


De plus, les réactifs de Grignard s'additionnent sur les époxydes permettant ainsi l'allongement de la chaîne carbonée de deux atomes de carbone en une seule étape. On parle d'homologation.

► Addition sur les époxydes : allongement de la chaîne carbonée



La stéréochimie de cette addition est toujours *anti*. L'organométallique arrive du côté opposé à l'atome d'oxygène de l'époxyde.



35 Alcools : propriétés

Mots clés

Classe d'un alcool, ampholyte, ion alkyloxonium

1. GÉNÉRALITÉS

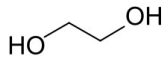
Un alcool est un composé organique dont l'un des carbones sp^3 est lié à un groupement hydroxyle (–OH). Les alcools les plus simples sont le méthanol (toxique et mortel à haute dose) et l'éthanol (ou alcool éthylique) entrant dans la composition des boissons alcoolisées.

Les alcools trouvent des utilisations variées dans l'industrie chimique :

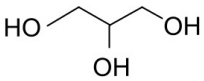
- comme solvants : l'éthanol, peu toxique, est utilisé dans les parfums et les médicaments ;
- comme combustibles : le méthanol et l'éthanol peuvent remplacer l'essence et le fioul car leur combustion ne produit pas de fumées toxiques ;
- comme réactifs : les esters ou les alcènes par exemple peuvent être synthétisés à partir des alcools ;
- comme antigels : la basse température de solidification de certains alcools comme l'éthylène glycol en font de bons antigels.

Lorsque plusieurs fonctions alcool sont présentes dans la molécule, on parle de diols, triols et polyols.

C'est le cas de l'éthylène glycol (ou éthane-1,2-diol) utilisé comme antigel dans le système de refroidissement des véhicules, mais également du glycérol (ou propane-1,2,3-triol). Chez les organismes vivants, ce dernier est un composé important des glycérides (graisses, huiles) et des phospholipides (principaux constituants des membranes cellulaires).



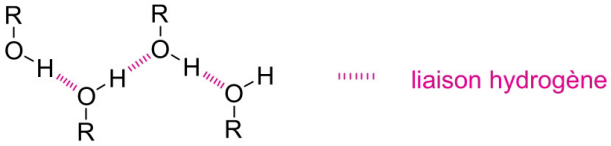
éthylène glycol



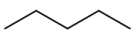
glycérol

2. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

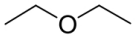
Les alcools sont des composés qui présentent une liaison O–H polarisée, c'est-à-dire dont le moment dipolaire μ est non nul. Ceci entraîne la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires qui confèrent aux alcools des points d'ébullition beaucoup plus élevés que les hydrocarbures et que la plupart des autres composés de masses molaires voisines.



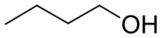
Contrairement aux alcanes, aucun alcool n'est gazeux à température ambiante.



pentane M = 72 g.mol^{-1}
$T_{éb}$ = 36 °C



oxyde de diéthyle M = 74 g.mol^{-1}
$T_{éb}$ = 35 °C



n-butanol M = 74 g.mol^{-1}
$T_{éb}$ = 118 °C

Jusqu'au terme en C4, les alcools et la plupart des polyols sont miscibles à l'eau. Cette miscibilité est due aux liaisons hydrogène entre l'eau et les molécules d'alcools. La solubilité des autres alcools varie suivant le nombre d'atomes de carbone (partie hydrophobe) par groupement OH (partie hydrophile).

On distingue trois ***classes d'alcools*** en fonction de la substitution du carbone portant le groupement hydroxyle :

RCH_2-OH	R_2CH-OH	R_3C-OH
alcool 1^{aire}	alcool 2^{aire}	alcool 3^{aire}

3. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Les alcools sont des ***ampholytes***, c'est-à-dire qu'ils se comportent à la fois comme acide et comme base.

a) Acidité des alcools

En raison de la polarisation de la liaison O–H, les alcools se comportent comme des acides faibles avec une acidité voisine de celle de l'eau et un pKa compris entre 15 et 20.

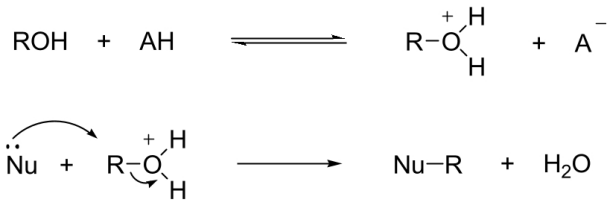
$$ROH + H_2O \underset{}{\overset{Ka}{\rightleftharpoons}} RO^- + H_3O^+$$

Plus le groupement R est volumineux, moins la solvatation de l'alcoolate RO^- formé est bonne et plus l'acidité est faible (pKa de 15,5 pour le méthanol et 18 pour le *tert*-butanol).

méthanol	butan-1-ol	butan-2-ol	*tert*-butanol
pKa = 15,5	pKa = 16	pKa = 17	pKa = 18

b) Basicité des alcools

Cependant, en milieu acide fort, en raison de la présence des doublets libres de l'atome d'oxygène, les alcools se protonent pour conduire à des ions ***alkyloxonium*** ROH_2^+ susceptibles de subir des réactions de substitution nucléophile en libérant une molécule d'eau.



En terme de réactivité, les alcools pourront donc être à la fois des bases et des nucléophiles (quand ils sont sous forme d'alcoolates), mais aussi des électrophiles en milieu acide.

36 Alcools : préparation et réactivité

Mots clés

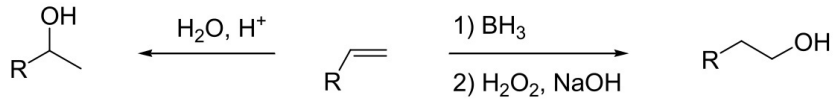
Ampholyte, ion alkyloxonium, synthèse de Williamson, réactif de Collins, réactif de Jones

1. PRÉPARATION DES ALCOOLS

Les principales méthodes de préparation des alcools sont décrites ci-dessous, les mécanismes étant reportés dans les fiches correspondantes.

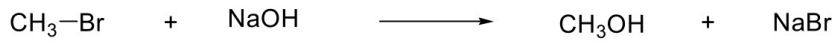
a) Par hydratation des alcènes

La synthèse d'un alcool à partir d'un alcène peut se faire selon une addition de type Markovnikov (gérée par la stabilité du carbocation intermédiaire) par addition d'eau en milieu acide, ou par une réaction d'hydroboration suivie d'une oxydation pour conduire à l'alcool de régiochimie inverse (Fiche 23).



b) À partir des halogénoalcanes

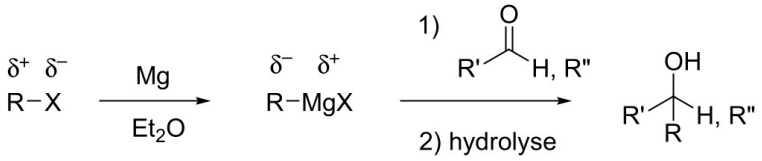
Les alcools peuvent également être préparés à partir des halogénoalcanes correspondants par réaction de substitution nucléophile (Fiche 31).



Cependant, il faut noter que dans ce cas, du fait de la basicité des ions hydroxyde, il y a compétition avec la réaction d'élimination, si elle est structurellement possible.

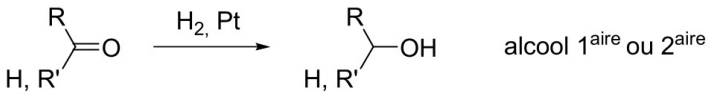
c) À partir des organomagnésiens

L'insertion d'un atome métallique dans la liaison carbone-halogène entraîne l'inversion de la polarité de cette liaison et rend l'atome de carbone nucléophile. La réaction d'alkylation d'un dérivé carbonylé par un organomagnésien conduit ainsi à la formation d'alcool secondaire à partir d'aldéhyde ou d'alcool tertiaire à partir de cétone (Fiche 34).

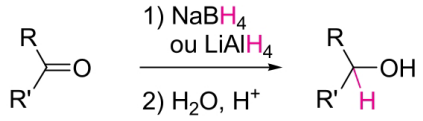


d) Par réduction des dérivés carbonylés

L'***hydrogénation catalytique*** des dérivés carbonylés en présence de platine ou de nickel permet la réduction de la double liaison C=O pour conduire à l'alcool correspondant.

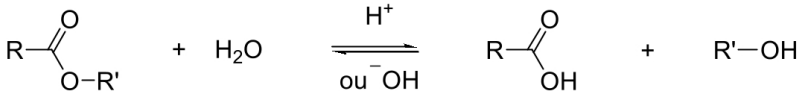


L'attaque d'un ***hydrure métallique*** comme le borohydrure de sodium ($NaBH_4$) ou l'hydrure d'aluminium et de lithium ($LiAlH_4$) sur le centre électrophile du carbonyle conduit intermédiairement à un alcoolate, hydrolysé ensuite en alcool (Fiche 42).



e) Par hydrolyse des esters

L'hydrolyse d'un ester en milieu basique (saponification), ou en milieu acide, conduit à la formation d'acide carboxylique et d'alcool (Fiche 44).

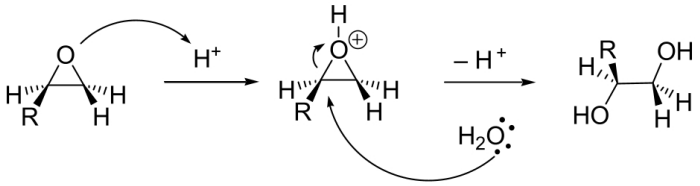


Il faut néanmoins noter qu'en milieu basique, la réaction de saponification est totale.

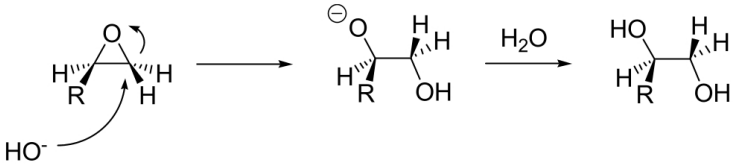
f) Par ouverture d'époxydes

Les réactions d'ouverture des époxydes en milieu aqueux, acide ou basique, conduisent à la formation de diols-1,2 par attaque *anti* de l'époxyde.

En milieu acide, l'ouverture du cycle se fait, après protonation de l'atome d'oxygène, sur l'atome de carbone qui conduirait intermédiairement au carbocation le plus stable.



En milieu basique, l'attaque se fait du côté le plus dégagé, donc sur le carbone le moins substitué pour conduire à un diol énantiomère du précédent.

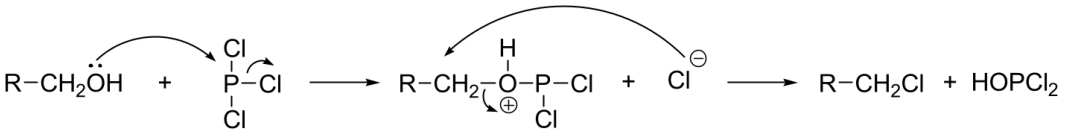


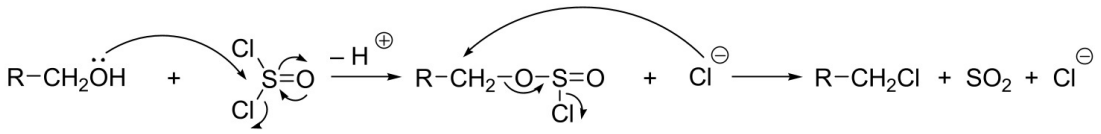
2. RÉACTIVITÉ DES ALCOOLS

a) Synthèse d'halogénoalcanes

Différents agents d'halogénation permettent la substitution de la fonction hydroxyle –OH par un halogène.

Les principaux agents de chloration sont le trichlorure de phosphore (PCl_3), le pentachlorure de phosphore (PCl_5) et le chlorure de thionyle ($SOCl_2$).

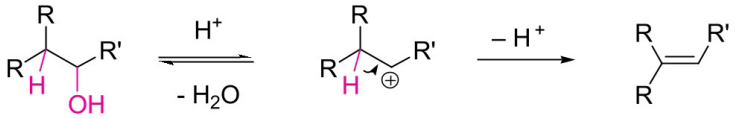




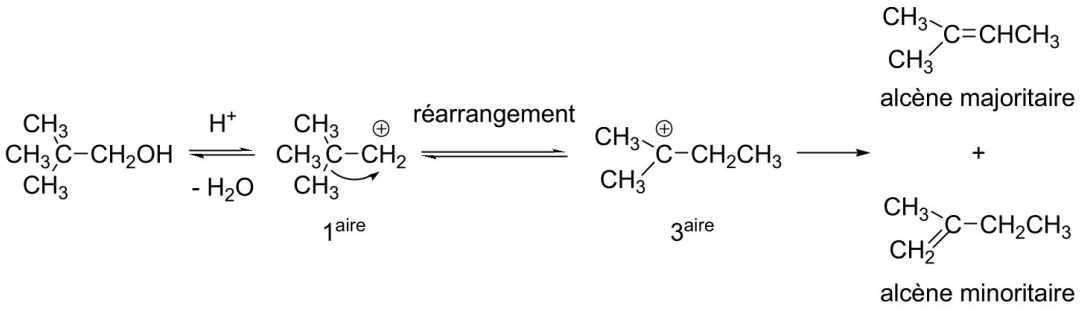
Dans le cas des réactions de bromation, c'est essentiellement PBr_3 qui est utilisé, le mécanisme réactionnel étant identique à celui de PCl_3.

b) Déshydratation des alcools

En milieu acide, les alcools peuvent subir des réactions de déshydratation, c'est-à-dire de perte d'une molécule d'eau, pour conduire à l'alcène correspondant. En effet, après protonation de l'alcool, la perte d'une molécule d'eau génère un carbocation qui, après élimination de H^+ sur le carbone en α, conduit à l'alcène correspondant.



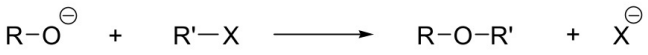
Il faut néanmoins noter que dans certains cas, le carbocation formé peut se réarranger pour conduire à un carbocation plus stable sur lequel s'effectue la réaction d'élimination. C'est le cas dans l'exemple suivant, où le carbocation primaire issu de la déshydratation du 2,2-diméthylpropanol, peut se réarranger en carbocation tertiaire plus stable par migration d'un groupement méthyle. Après réarrangement et élimination de H^+, deux alcènes sont obtenus, le produit majoritaire comportant la double liaison la plus substituée (règle de Zaitsev).



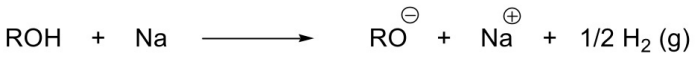
Quand deux alcènes de géométrie *Z* ou *E* sont susceptibles de se former, c'est généralement l'alcène *E*, thermodynamiquement le plus stable, qui est obtenu majoritairement.

c) Synthèse d'éther-oxydes

La synthèse de Williamson permet l'obtention d'éther-oxydes par substitution nucléophile (généralement S_N2) d'un halogénoalcane par un ion alcoolate RO^-.



L'ion alcoolate est lui-même généré à partir d'un alcool, par déprotonation par une base forte ou grâce à un métal réducteur (Na, K), avec dégagement de dihydrogène.

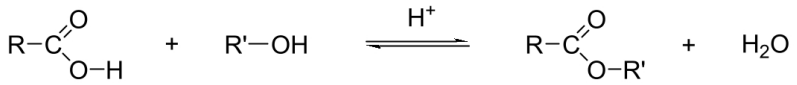


Cependant, cette synthèse est limitée aux halogénoalcanes primaires ; en effet, pour les halogénoalcanes secondaires ou tertiaires, la réaction concurrente d'élimination

en faveur de l'alcène est favorisée, ce qui conduit à des rendements en éther-oxydes médiocres.

d) Réaction d'estérification

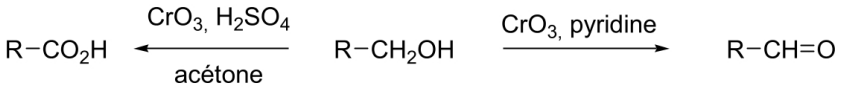
La réaction d'une molécule d'alcool sur un acide carboxylique RCO_2H (ou sur un chlorure d'acyle RCOCl) avec élimination d'une molécule d'eau conduit à la formation d'une molécule d'ester (Fiche 45).



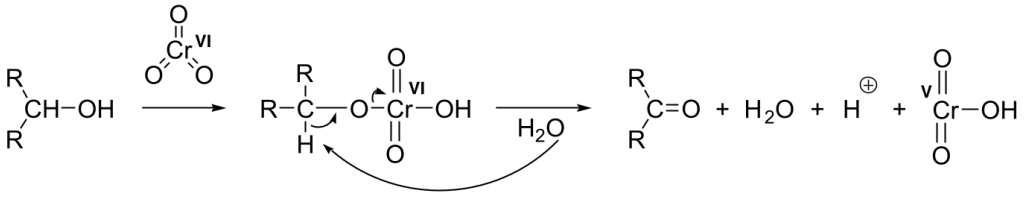
Cependant, la réaction d'estérification et la réaction d'hydrolyse d'un ester sont deux réactions inverses l'une de l'autre. Ces deux réactions se limitent mutuellement puisque l'ester produit par la réaction d'estérification est détruit en partie par la réaction d'hydrolyse. Inversement, l'acide et l'alcool produits par la réaction d'hydrolyse sont consommés en partie par la réaction d'estérification. Par conséquent, estérification et hydrolyse constituent une réaction lente et réversible conduisant à un équilibre chimique où les quatre composés coexistent dans des proportions constantes. Cette réaction nécessite une catalyse acide, et pour la rendre totale il est nécessaire d'éliminer l'eau au fur et à mesure qu'elle se forme pour déplacer l'équilibre dans le sens de la formation de l'ester.

e) Oxydation des alcools

Les alcools peuvent être oxydés en aldéhydes, en cétones ou en acides carboxyliques. L'oxydation d'un alcool primaire peut être, soit ménagée (utilisation du réactif de Collins : CrO_3, pyridine) pour conduire à un aldéhyde, soit complète (utilisation du réactif de Jones : CrO_3, H_2SO_4, acétone) pour conduire à un acide carboxylique.



Le mécanisme d'oxydation par le chrome est le suivant :



Dans les mêmes conditions (CrO_3, H_2SO_4, acétone), l'oxydation d'un alcool secondaire conduit à une cétone, et les alcools tertiaires ne s'oxydent pas.

37 Phénols

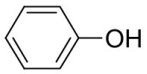
Mots clés

Phénolate, réaction de Williamson

Les phénols sont des composés chimiques aromatiques dans lesquels le groupe –OH est lié à un atome de carbone du cycle benzénique, alors que pour les alcools, le groupe –OH est lié à un atome de carbone saturé hybridé sp^3.

1. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Comme dans le cas des alcools, les phénols forment des liaisons hydrogène intermoléculaires qui expliquent leur point d'ébullition élevé.



$T_{éb}$ = 182 °C

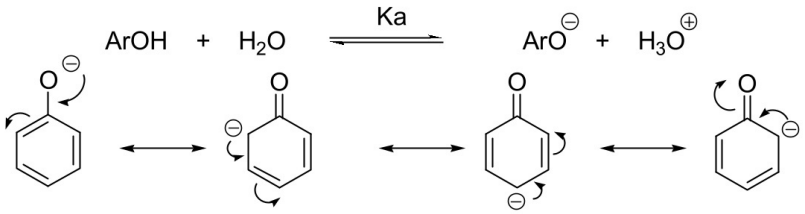
$T_{éb}$ = 220 °C

Cependant, l'existence des liaisons hydrogène ne confère aux phénols qu'une solubilité moyenne dans l'eau à cause de la présence de la partie aromatique hydrophobe.

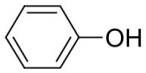
2. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET RÉACTIVITÉ

a) Propriétés dues au groupement OH

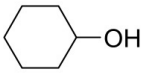
Les phénols sont plus acides que les alcools. En effet, un ion phénolate PhO^- (appelé aussi phénate) est stabilisé par résonance de sa charge négative avec le noyau aromatique, et est donc plus stable qu'un ion alcoolate.



Les propriétés plus acides des phénols font qu'ils réagissent avec des bases comme NaOH (hydroxyde de sodium), contrairement aux alcools. Ainsi, cette propriété peut être utilisée pour séparer un mélange d'alcool et de phénol, par déprotonation sélective des phénols.

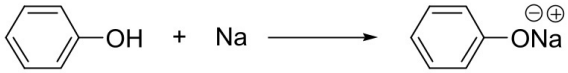


pKa = 9,89



pKa = 18

Le sodium et le potassium, métaux alcalins, peuvent réagir sur les phénols pour donner également des phénolates de sodium ou de potassium avec dégagement de dihydrogène, comme dans le cas des alcools.



De même que pour les alcools et selon les mêmes mécanismes, les phénols conduisent à des esters par réaction classique d'estérification et à des alkoxybenzènes, éther-oxydes préparés *via* la réaction de Williamson (Fiche 36).

b) Propriétés dues au noyau aromatique

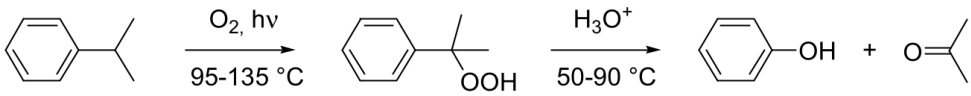
Dans cette fiche, ne seront pas étudiées toutes les réactions faisant intervenir le noyau aromatique (halogénation, réaction de Friedel et Crafts, nitration, sulfonation…), mais il est important de rappeler que les réactions de substitutions électrophiles S_EAr sur le noyau aromatique des phénols sont facilitées par rapport au benzène, par l'activation du noyau benzénique par le groupement –OH orientant en *ortho* et *para* (Fiche 29).

3. PRÉPARATION DES PHÉNOLS

Avec une production mondiale supérieure à trois millions de tonnes par an, le phénol est un composé chimique très important, utilisé pour la fabrication de produits tels que les résines synthétiques, les colorants, les produits pharmaceutiques (synthèse de l'aspirine par exemple), les pesticides, les parfums… Nous ne décrirons ici très succinctement que les principales synthèses industrielles du phénol :

a) Hydroperoxydation du cumène (isopropylbenzène)

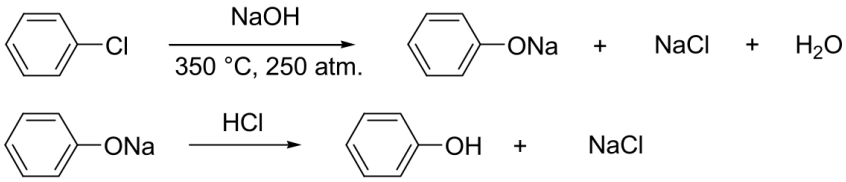
Cette méthode est utilisée actuellement pour la synthèse industrielle du phénol.



Le cumène se peroxyde facilement en présence d'un initiateur de radicaux et de dioxygène pour conduire au phénol, après une suite de transpositions et hydrolyse en milieu acide.

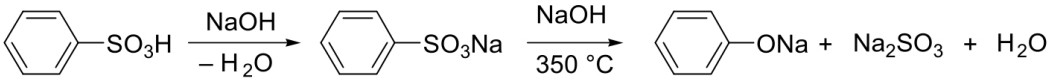
b) Hydrolyse des halogénures d'aryle

Par saponification industrielle d'un dérivé halogéné aromatique, le phénolate obtenu conduit au phénol après hydrolyse acide.



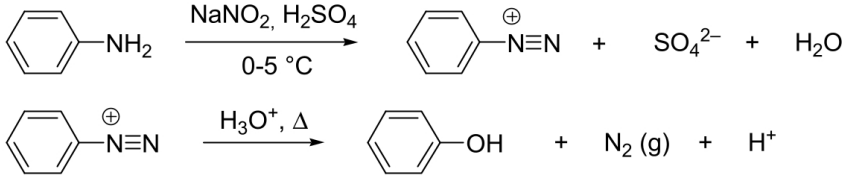
c) Fusion alcaline des acides sulfoniques

Après sulfonation du benzène, l'acide sulfonique obtenu subit une fusion en milieu basique pour conduire au phénolate, hydrolysé ensuite en phénol.



d) Diazotation des amines primaires benzéniques

Les phénols peuvent également être obtenus à partir des sels d'arènediazonium. Le traitement d'une amine primaire par le nitrite de sodium en milieu acide conduit au sel de diazonium RN_2^+ instable, hydrolysé en milieu acide en phénol correspondant (Fiche 40).



Cette méthode de synthèse est la réaction de base de l'industrie des colorants.

38 Éther-oxydes

Mots clés

Halogénoalcool, peroxyde

Les éther-oxydes (plus simplement appelés éthers) sont des composés de la forme R–O–R', où R et R' sont des chaînes carbonées. Ils peuvent être utilisés en chimie organique pour protéger des fonctions alcools (Fiche 49).

1. PROPRIÉTÉS

Dans les conditions ordinaires, les éthers sont, pour la plupart, des liquides assez volatils dont les températures d'ébullition sont assez proches de celles des alcanes et très inférieures à celles des alcools. En effet, contrairement aux alcools, les éthers ne peuvent engendrer de liaison hydrogène intermoléculaire entre eux.

Il faut néanmoins noter que les éthers cycliques ont des points d'ébullition plus élevés que les non cycliques en raison de leur structure plus compacte qui permet des interactions de van der Waals plus importantes entre les molécules.

pentane

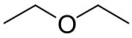
$M = 72\ g.mol^{-1}$

$T_{éb} = 36\ °C$

tétrahydrofurane

$M = 72\ g.mol^{-1}$

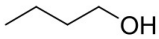
$T_{éb} = 66\ °C$



oxyde de diéthyle

$M = 74\ g.mol^{-1}$

$T_{éb} = 35\ °C$



n-butanol

$M = 74\ g.mol^{-1}$

$T_{éb} = 118\ °C$

Cependant, du fait de la présence d'un atome d'oxygène dans la molécule, les éthers sont des composés polaires.

La miscibilité des éther-oxydes dans l'eau diminue avec l'augmentation de la taille des chaînes carbonées (partie hydrophobe), et seuls les deux premiers termes (le méthoxyméthane CH_3OCH_3 et le méthoxyéthane $CH_3OCH_2CH_3$) sont miscibles à l'eau. Le tétrahydrofurane (THF) est beaucoup plus miscible à l'eau que l'oxyde de diéthyle (ou éthoxyéthane), vraisemblablement parce que les doublets non liants de l'oxygène sont beaucoup plus accessibles pour contracter des liaisons hydrogène avec l'eau.

Leur miscibilité avec beaucoup de produits organiques fait qu'ils sont souvent employés comme solvants, c'est le cas de l'oxyde de diéthyle et du tétrahydrofurane.

2. PRÉPARATION DES ÉTHER-OXYDES

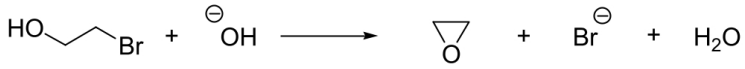
a) À partir d'halogénoalcanes ou d'halogénoalcools

La réaction de substitution nucléophile d'un halogénoalcane par un ion alcoolate conduit à la formation d'éther-oxydes ; c'est la synthèse de Williamson (Fiche 36).

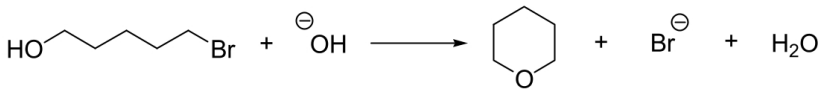
$$R{-}O^{\ominus} + R'{-}X \longrightarrow R{-}O{-}R' + X^{\ominus}$$

La synthèse des éthers de Williamson est également applicable à la préparation des éthers cycliques à partir d'halogénoalcools ; il s'agit alors d'une réaction de substitution

nucléophile intramoléculaire (toujours favorisée par rapport à la réaction intermoléculaire). Alors que pour former les alcoolates précédents, il faut une base assez forte, il suffit de traiter ces halogénoalcools par l'ion hydroxyde pour que la réaction ait lieu.



oxacyclopropane
ou oxirane ou oxyde d'éthylène



oxacyclohexane
ou tétrahydropyrane

La vitesse de formation de l'éther cyclique dépend de la taille du cycle formé.

b) Par alcoolyse des halogénoalcanes

Il est possible de transformer un halogénoalcane tertiaire (ou éventuellement secondaire) en éther-oxyde par alcoolyse. C'est le cas de la méthanolyse du 2-chloro-2-méthylpropane (ou chlorure de *tert*-butyle) qui conduit à la formation du 2-méthoxy-2-méthylpropane par réaction de substitution nucléophile S_N1.

$$(CH_3)_3C{-}Cl \quad + \quad CH_3OH \rightleftharpoons (CH_3)_3C{-}OCH_3 \quad + \quad HCl$$

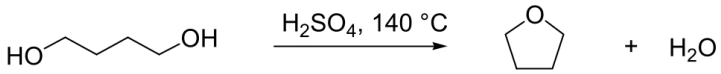
Dans les mêmes conditions, les halogénoalcanes primaires réagissent trop lentement pour que la réaction ait lieu.

c) Par déshydratation d'alcools

Le chauffage modéré d'un alcool, en présence d'un acide fort non nucléophile comme l'acide sulfurique, provoque une déshydratation intermoléculaire de l'alcool, avec formation d'un éther-oxyde. Seuls les éthers symétriques peuvent être préparés par cette méthode.

$$2 \quad R{-}OH \xrightarrow{H_2SO_4,\ 130°C} R{-}O{-}R \quad + \quad H_2O$$

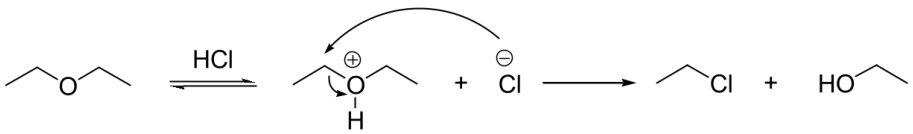
Le THF est ainsi généralement synthétisé par chauffage du butane-1,4-diol en présence d'acide sulfurique.



3. RÉACTIVITÉ

Les éther-oxydes sont des composés relativement stables et donc peu réactifs. Ils réagissent cependant lentement avec l'oxygène pour conduire à des peroxydes RO–OR, par un mécanisme radicalaire.

Mais la réactivité première des éthers vient de la polarisation de la liaison C–O qui peut subir une rupture ionique après protonation de l'atome d'oxygène. La réaction avec les acides conduit, comme dans le cas des alcools, à un ion alkyloxonium par protonation de l'oxygène. Par hydrolyse acide, les éthers peuvent ainsi conduire aux alcools correspondants.



39 Amines : propriétés

Mots clés

Classe d'une amine, alkylamine, arylamine

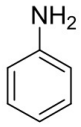
1. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Une amine est un composé organique dérivé de l'ammoniac NH_3 dont certains hydrogènes ont été remplacés par un groupement carboné.

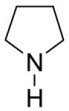
On distingue ***trois classes d'amines*** en fonction du nombre de substituants liés à l'atome d'azote :

RNH_2	RNHR'	R−N(R")−R'
amine 1aire	amine 2aire	amine 3aire

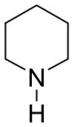
Quand R est un groupement alkyle, on parle d'***alkylamines***, si R est un noyau aromatique, il s'agit d'***arylamines***, certaines amines ayant des noms triviaux, hors nomenclature IUPAC.



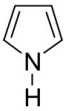
aniline



pyrrolidine (azacyclopentane)



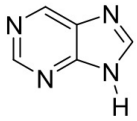
pipéridine (azacyclohexane)



pyrrole (1-azacyclopenta-2,4-diène)

pyridine (azabenzène)

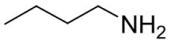
pyrimidine



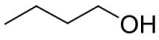
purine

Les amines ont des points d'ébullition supérieurs à ceux des alcanes mais inférieurs à ceux des alcools de masses molaires voisines. Du fait de la présence de la liaison N–H polarisée, les amines primaires et secondaires peuvent former des liaisons hydrogène intermoléculaires, contrairement aux amines tertiaires. C'est la raison pour laquelle les amines tertiaires ont généralement des points d'ébullition inférieurs à ceux des amines primaires et secondaires de masses molaires comparables.

pentane M = 72 g.mol–1
$T_{éb}$ = 36 °C



butanamine M = 73 g.mol–1
$T_{éb}$ = 73 °C



n-butanol M = 74 g.mol–1
$T_{éb}$ = 118 °C

Les températures d'ébullition des amines étant inférieures à celles des alcools correspondants, on en conclut que les liaisons hydrogène formées avec les amines sont d'énergie plus faibles que celles formées avec les alcools.

À part la triméthylamine $(CH_3)_3N$, la diméthylamine $(CH_3)_2NH$ et la méthylamine CH_3NH_2 qui sont gazeuses à température ambiante, les autres amines sont des liquides. Les amines ont des odeurs souvent très désagréables et sont toxiques.

Toutes les amines, quelle que soit leur classe, peuvent former des liaisons hydrogène avec des molécules d'eau et sont donc hydrosolubles.

2. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

La présence du doublet non liant de l'atome d'azote confère aux amines un caractère basique et nucléophile, propriété principale de ces composés. Dans le cas des amines primaires et secondaires, la liaison N–H peut se rompre, ce qui leur donne en outre un (faible) caractère acide.

a) Basicité des amines

Elle est due au doublet non liant porté par l'atome d'azote. La plupart des amines manifestent des propriétés basiques en solution aqueuse et se protonent en présence d'acide pour conduire aux ammoniums quaternaires correspondants.

$$R\ddot{N}H_2 + H_3O^{\oplus} \rightleftharpoons R\overset{\oplus}{N}H_3 + H_2O$$

Amine	$(CH_3)_3N$	$(CH_3)_2NH$	CH_3NH_2	NH_3
pKa	9,8	10,8	10,6	9,2

Amine	$(C_2H_5)_3N$	$(C_2H_5)_2NH$	$C_2H_5NH_2$	NH_3
pKa	10,6	11,1	10,7	9,2

Les amines acycliques sont plus basiques que l'ammoniac. Expérimentalement, on observe l'ordre suivant des basicités en ***solution aqueuse*** :

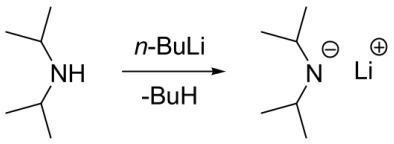
secondaires > primaires > tertiaires

En effet, plus l'atome d'azote est enrichi en électrons, plus l'amine devrait être basique et nucléophile. C'est le cas lorsqu'on passe de l'ammoniac à une amine primaire puis à une amine secondaire. Cependant les amines tertiaires sont généralement moins basiques que les secondaires. Les écarts observés sont de faible amplitude, mais plusieurs effets se superposent : électroniques, stériques, et surtout solvatation. Cela s'explique par l'encombrement stérique autour de l'atome d'azote des amines tertiaires qui les rend moins nucléophiles, et par la moins bonne solvatation de l'acide conjugué, ce qui les rend moins basiques.

La ***basicité intrinsèque***, peut être déterminée en ***phase gazeuse***. Elle peut être très différente de celle observée en présence d'un solvant. La basicité intrinsèque des amines croit régulièrement avec le degré de substitution de l'azote

b) Acidité des amines

Les amines primaires et secondaires sont des acides très faibles pKa > 30. Elles peuvent être déprotonées en milieu non aqueux par des bases très fortes telles que le butyllithium (*n*-BuLi). On prépare ainsi le diisopropylamidure de lithium (LDA).



C'est une base très utilisée en synthèse organique qui présente plusieurs avantages : soluble en milieu organique, une force élevée (pKa = 40) et très peu nucléophile du fait de l'encombrement stérique important des groupes isopropyle.

40 Amines : préparation et réactivité

Mots clés

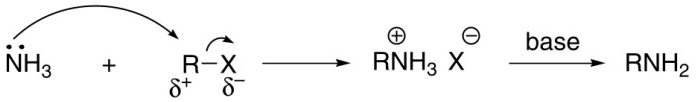
Alkylation d'Hofmann, synthèse de Gabriel, amination réductrice, élimination *anti*-Zaitsev, Sandmeyer

1. PRÉPARATION DES AMINES

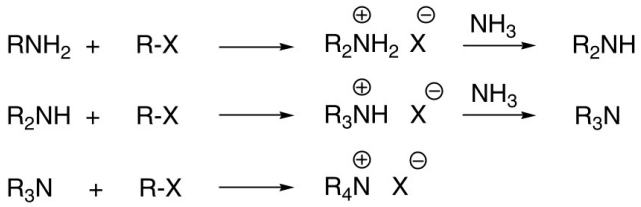
Les principales méthodes de préparation des amines sont décrites ci-dessous.

a) Par réaction de substitution nucléophile

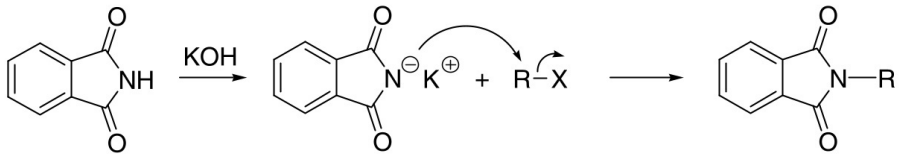
La réaction de substitution nucléophile d'un halogénoalcane par l'ammoniac devrait pouvoir permettre la synthèse d'amines primaires selon le schéma suivant :



Cependant, cette réaction, connue sous le nom d'**alkylation d'Hofmann**, a des applications très limitées car l'amine alkylée réagit à son tour avec le dérivé halogéné pour conduire à des mélanges de produits, allant de l'amine primaire au sel d'ammonium quaternaire $R_4N^+X^-$.

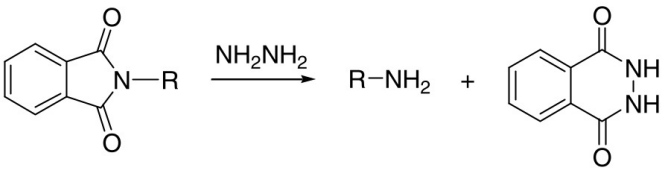


Cette méthode n'est donc pas une bonne méthode d'accès aux différentes classes d'amines et pour éviter d'obtenir un mélange de produits, on utilise la **synthèse de Gabriel**, permettant de préparer des amines primaires, en utilisant la base conjuguée du phtalimide comme nucléophile.

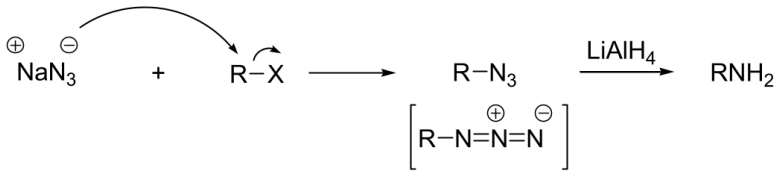


phtalimide

Après réaction de substitution nucléophile d'un halogénoalcane par le phtalimide potassique, la fonction amine est régénérée par action de l'hydrazine NH_2–NH_2.

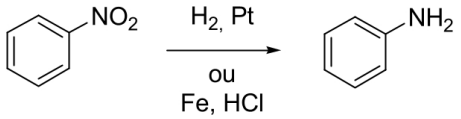


Une autre méthode efficace d'obtention des amines primaires par réaction de substitution nucléophile est l'attaque d'un azoture N_3^- sur un halogénoalcane suivie d'une réduction de l'intermédiaire instable formé.



b) Par réduction des composés nitro

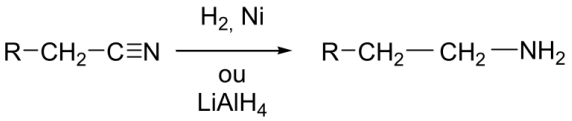
De façon générale, les arylamines primaires $ArNH_2$ peuvent être obtenues par réduction du dérivé nitro correspondant, ce dernier étant lui-même obtenu par la réaction de nitration en milieu acide d'un noyau aromatique (Fiche 28).



Cette réduction de la fonction nitro peut se faire, soit par hydrogénation en présence de platine, soit par réduction par le fer (ou par le zinc) en milieu acide.

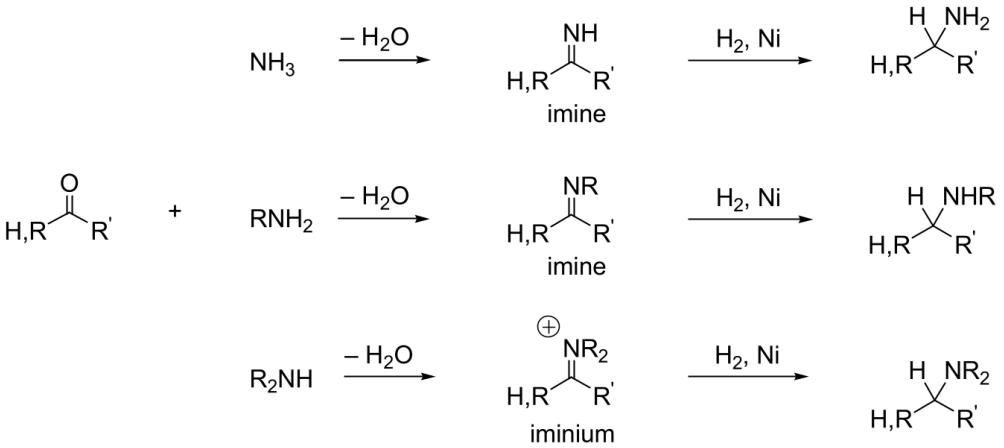
c) Par réduction des nitriles

L'hydrogénation catalytique en présence de nickel, ou la réduction d'un nitrile par l'hydrure d'aluminium et de lithium, conduit à la formation de l'amine primaire correspondante.



d) Par amination réductrice

La réaction d'amination réductrice permet d'obtenir une amine à partir d'une cétone ou d'un aldéhyde. L'imine formée intermédiairement au cours de la réaction conduit à une amine primaire, secondaire ou tertiaire selon que le produit de départ est l'ammoniac, une amine primaire ou une amine secondaire.



La réaction a lieu en deux étapes. La première étape de condensation conduit à l'imine (ou à l'ion iminium dans le cas de la réaction d'une amine secondaire) avec

élimination d'une molécule d'eau. Dans la seconde étape, l'imine (ou l'iminium) formée est réduite en amine par hydrogénation.

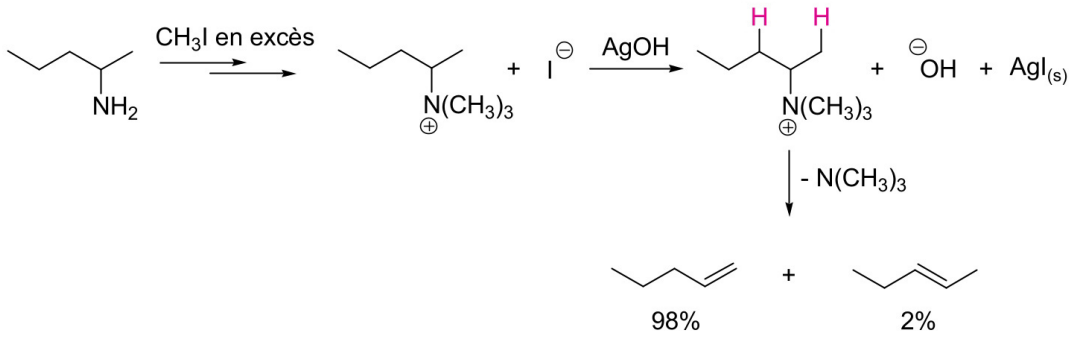
2. RÉACTIVITÉ DES AMINES

a) Alkylation

Voir 1a : préparation des amines par réaction de substitution nucléophile.

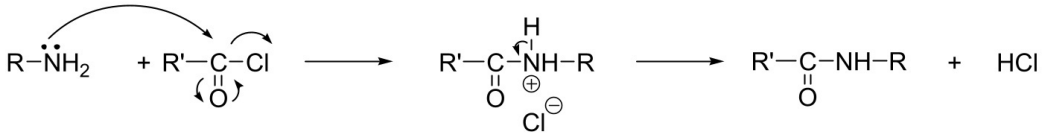
b) Élimination d'Hofmann

La réaction d'élimination d'Hofmann conduit majoritairement à la formation de l'alcène le moins substitué (élimination *anti*-Zaitsev). Dans une première étape, en présence d'un excès d'iodure de méthyle, l'amine conduit à l'ammonium quaternaire. Puis dans une deuxième étape, l'alcène cinétique est formé par attaque d'une base forte sur l'hydrogène le plus acide et le plus accessible.



c) Acylation : synthèse d'amides

En présence de chlorure d'acyle RCOCl (ou d'anhydride d'acide RCO–O–COR), les amines primaires ou secondaires conduisent à la formation d'amides. La réaction avec les amines tertiaires ne conduit à aucun produit.



d) Sulfonation

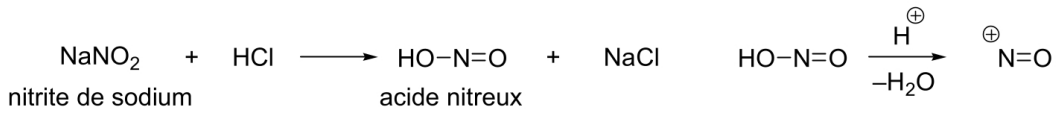
Par action du chlorure de *para*-toluènesulfonyle (ou chlorure de tosyle), les amines primaires et secondaires conduisent à une tosylamine, alors que les amines tertiaires ne réagissent pas.

chlorure de tosyle tosylamine

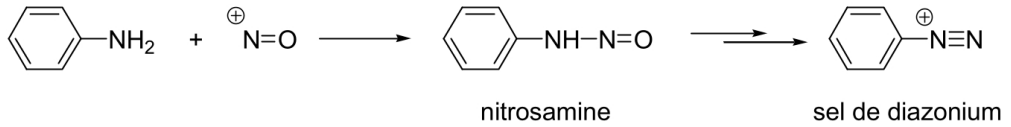
e) Nitrosation

En présence d'acide nitreux HNO_2, les amines primaires $R–NH_2$ réagissent rapidement à basse température (< 0 °C) pour conduire à des composés instables et donc très réactifs, les sels de diazonium $R–N_2^+$.

L'acide nitreux HNO_2 est un acide faible et instable, qui doit être préparé *in situ* à partir du nitrite de sodium en milieu acide fort.

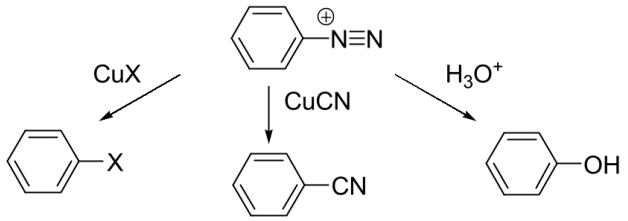


Par attaque de l'électrophile NO^+ libéré dans le milieu réactionnel, l'amine conduit à une nitrosamine qui se réarrange ensuite en sel de diazonium.



Cette réaction est très intéressante avec les arylamines primaires qui permettent, de par la présence du très bon groupe partant N_2, une substitution nucléophile sur le noyau aromatique pour conduire, entre autres, à des phénols ou à des arylnitriles.

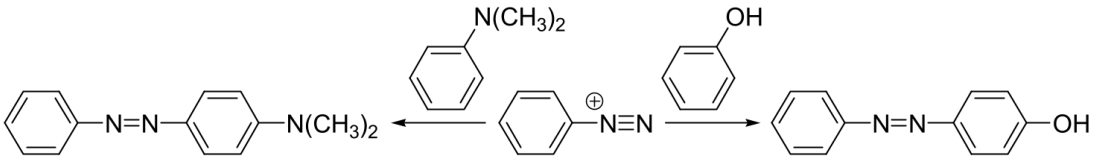
La décomposition du sel de diazonium en présence de sels de cuivre (I) CuX conduit aux halogénures aromatiques correspondants. Cette réaction est connue sous le nom de ***réaction de Sandmeyer***.



Les amines secondaires conduisent à des nitrosamines, et les amines tertiaires se protonent pour donner des sels d'ammonium quaternaires.

f) Diazotation

Un grand nombre de colorants contiennent une fonction azoïque –N=N– et sont formés par réaction de phénols ou d'anilines sur un sel de diazonium. Les ions arènediazonium ont effectivement un certain caractère électrophile qui permet l'attaque d'arènes si ces derniers sont activés par des groupements donneurs comme dans le cas des phénols ou des anilines.



Jaune de beurre
ou 4-diméthylaminoazobenzène

C'est le cas du « jaune de beurre » ou 4-diméthylaminoazobenzène, colorant orange, synthétisé à partir de la *N*,*N*-diméthylaniline.

g) Réaction sur les carbonyles

Voir 1d : préparation des amines par amination réductrice.

41 Aldéhydes et cétones : généralités et préparation

Mots clés

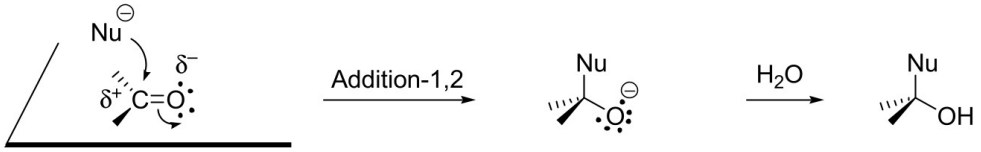
Fonction carbonyle, addition-1,2

1. GÉNÉRALITÉS

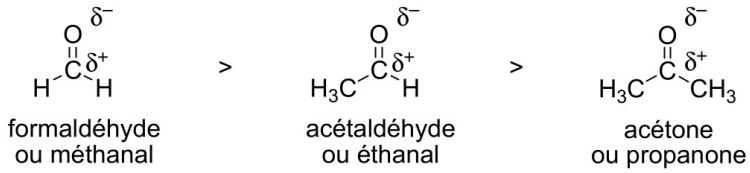
Les dérivés carbonylés sont des composés qui comportent une double liaison carbone-oxygène, on parle de ***fonction carbonyle***. Dans cette famille de composés, se trouvent les ***aldéhydes***, dans lesquels le carbone sp^2 est lié au moins à un atome d'hydrogène, et les ***cétones***, dans lesquelles il est lié à deux atomes de carbone.

Du fait de l'hybridation sp^2 des atomes de carbone et d'oxygène de la fonction carbonyle, ces atomes se situent dans un même plan que les deux groupements liés au carbone. D'un point de vue structural, il y a donc une analogie entre une fonction carbonyle et un alcène. Cependant, la présence des deux doublets non liants et la forte électronégativité de l'atome d'oxygène confèrent à cette fonction des propriétés particulières.

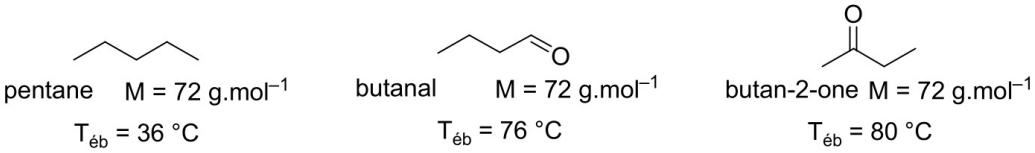
En effet, la réactivité sur le carbonyle résulte de la polarisation de la double liaison carbone-oxygène qui rend le carbone électrophile (charge partielle δ^+) tandis que l'oxygène devient nucléophile (charge partielle δ^-) et légèrement basique. Cette polarisation explique les réactions d'addition-1,2 d'un nucléophile sur un carbonyle (Fiche 42).



Cependant, de par la présence de groupements électrodonneurs sur le carbone du carbonyle des cétones, celles-ci sont moins réactives que les aldéhydes vis-à-vis des additions de nucléophiles. L'ordre de réactivité est le suivant :



Du fait de cette polarisation, les points d'ébullition des aldéhydes et des cétones sont plus élevés que ceux des hydrocarbures de masses molaires voisines.



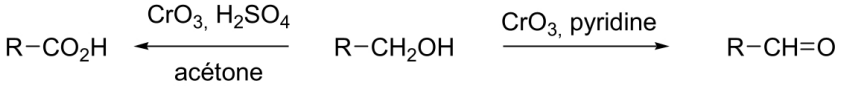
2. PRÉPARATION

Les principales méthodes de préparation des aldéhydes et des cétones sont décrites ci-dessous.

a) Par oxydation des alcools

Les aldéhydes et les cétones peuvent être obtenus par oxydation des alcools primaires et secondaires par des complexes de chrome (Fiche 36).

L'oxydation d'un alcool primaire doit être ménagée et en milieu non aqueux (utilisation du réactif de Collins : CrO_3, pyridine) pour conduire à un aldéhyde et éviter la suroxydation en acide carboxylique.

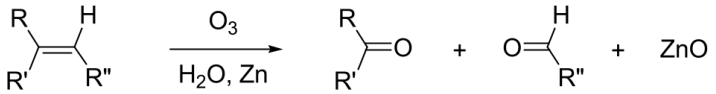


L'oxydation d'un alcool secondaire engendre une cétone.

b) Par ozonolyse des alcènes

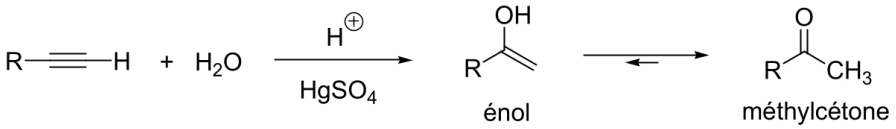
L'ozone O_3 permet de faire une coupure oxydante de la double liaison d'un alcène en cétone ou en aldéhyde (Fiche 24).

L'action de l'ozone suivie d'un traitement par un agent réducteur (Zn ou $(CH_3)_2S$), clive la double liaison des alcènes et engendre des aldéhydes ou des cétones selon la substitution de la double liaison initiale.

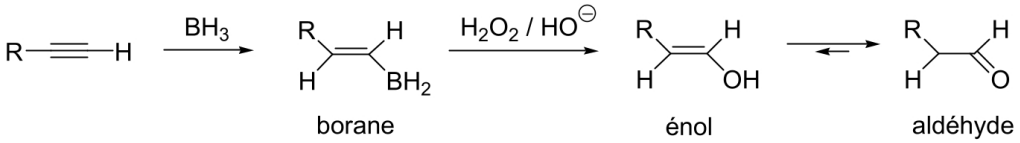


c) Par hydratation des alcynes

L'hydratation d'un alcyne en milieu acide et en présence de sels de mercure conduit à un énol qui se tautomérise spontanément en cétone correspondante. L'hydratation d'un alcyne terminal conduit ainsi à une méthylcétone, l'addition d'eau sur la triple liaison obéissant à la règle de Markovnikov (Fiche 26).

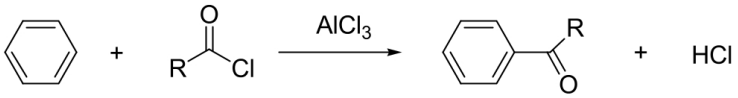


L'hydroboration des alcynes suivie d'une oxydation est une hydratation *anti*-Markovnikov qui conduit à la formation d'une cétone, ou d'un aldéhyde dans le cas d'un alcyne terminal (Fiche 26).



d) Par acylation de Friedel-Crafts

L'acylation de Friedel-Crafts permet de synthétiser des arylcétones par réaction de substitution électrophile aromatique sur le benzène ou des dérivés du benzène (Fiche 28).



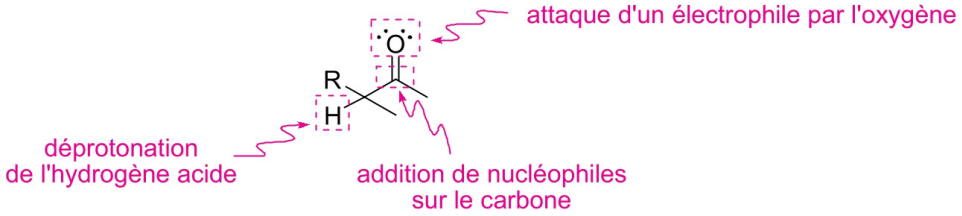
42 Aldéhydes et cétones : addition sur le carbonyle

Mots clés

Hydrure, hydrate de carbonyle, acétal, condensation, énamine, cyanhydrine, ylure, Wittig, Wolff-Kishner, addition de Michaël

La réactivité de la fonction carbonyle se situe à trois niveaux :

- au niveau de l'atome de carbone sp^2 rendu électrophile par la présence de l'oxygène ;
- au niveau de l'atome d'oxygène nucléophile (base de Lewis) ;
- au niveau de l'atome d'hydrogène en α du carbonyle.

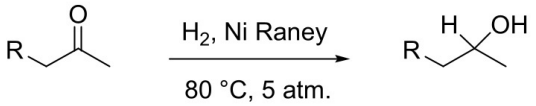


Des deux premiers points découlent les réactions d'addition sur la fonction carbonyle qui sont abordées dans cette fiche. L'acidité de l'hydrogène porté par le carbone adjacent explique la réactivité en α de la fonction carbonyle qui sera détaillée dans la fiche suivante (Fiche 43).

1. FORMATION D'ALCOOLS

a) Par hydrogénation catalytique

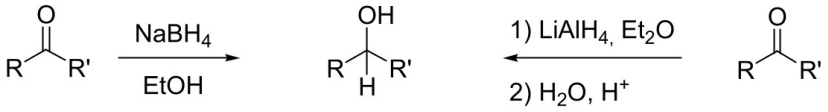
L'addition de dihydrogène H_2 sur la liaison C=O du carbonyle réduit la fonction en alcool correspondant. Comme dans le cas des alcènes, cette réaction se fait en présence d'un catalyseur métallique comme le nickel, mais nécessite des conditions de température et de pression plus élevées à cause de la plus faible réactivité de la liaison C=O par rapport à la liaison C=C vis-à-vis de ce type de réaction.



Il est ainsi possible d'hydrogéner sélectivement un alcène sans réduction de la fonction carbonyle.

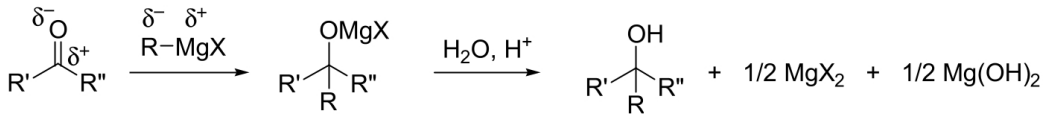
b) Par addition d'hydrure

L'attaque d'un ***hydrure métallique*** comme le borohydrure de sodium ($NaBH_4$) ou l'hydrure d'aluminium et de lithium ($LiAlH_4$) sur le centre électrophile du carbonyle réduit la fonction carbonyle en alcool correspondant.



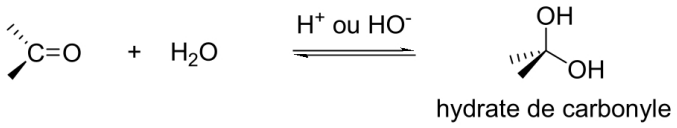
c) Par addition d'un dérivé organométallique

La réaction d'addition nucléophile d'un dérivé organométallique (organomagnésien par exemple) sur un carbonyle conduit à la formation de l'alcool correspondant par hydrolyse acide de l'alcoolate intermédiaire (Fiche 34).



2. FORMATION D'HYDRATES PAR ADDITION D'EAU

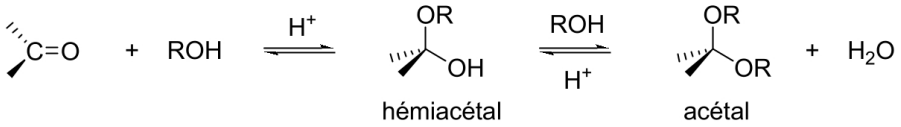
L'addition d'eau sur une fonction carbonyle s'effectue soit en milieu acide soit en milieu basique, et conduit à un ***hydrate de carbonyle***.



Cette réaction d'hydratation est une réaction équilibrée, déplacée vers la gauche dans le cas des cétones et davantage vers la droite dans le cas des aldéhydes qui sont les plus réactifs (Fiche 41).

3. FORMATION D'HÉMIACÉTALS ET D'ACÉTALS PAR ADDITION D'ALCOOLS

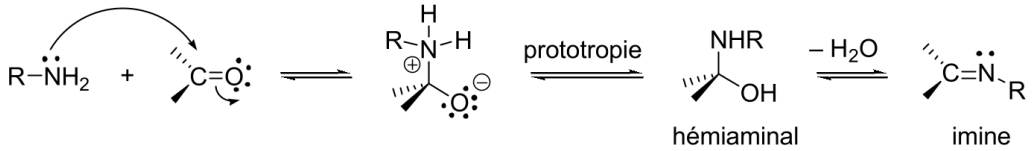
En milieu acide, les alcools s'additionnent de la même façon que l'eau sur la fonction carbonyle pour conduire à des ***hémiacétals***, intermédiaires dans la synthèse des ***acétals***.



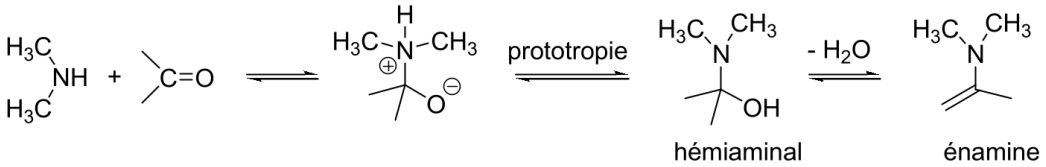
L'intérêt des acétals (essentiellement des acétals cycliques) est de servir de groupe protecteur de la fonction carbonyle (Fiche 49).

4. FORMATION D'IMINES OU D'ÉNAMINES PAR ADDITION D'AMINES

Comme l'eau et les alcools, l'ammoniac et les amines s'additionnent sur la fonction carbonyle suivant le même principe, pour conduire aux imines par déshydratation de l'hémiaminal formé intermédiairement. Ce genre de réaction est appelé ***condensation***.

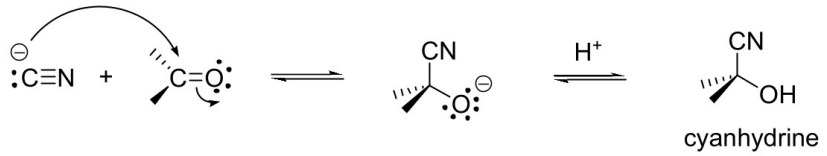


Lorsque la condensation est effectuée avec une amine secondaire, la déshydratation s'effectue par élimination de l'hydrogène porté par le carbone (et non par l'azote) et le composé obtenu est une ***énamine***.



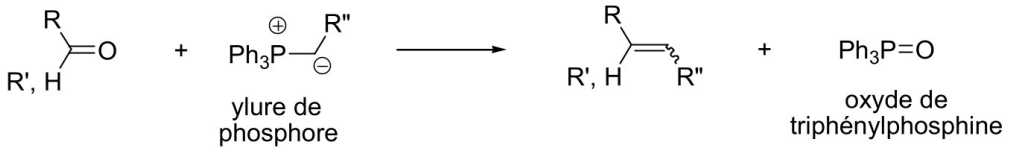
5. FORMATION DE CYANHYDRINES PAR ADDITION DE CYANURES

L'addition nucléophile d'un cyanure sur un dérivé carbonylé conduit à la formation d'une cyanhydrine.

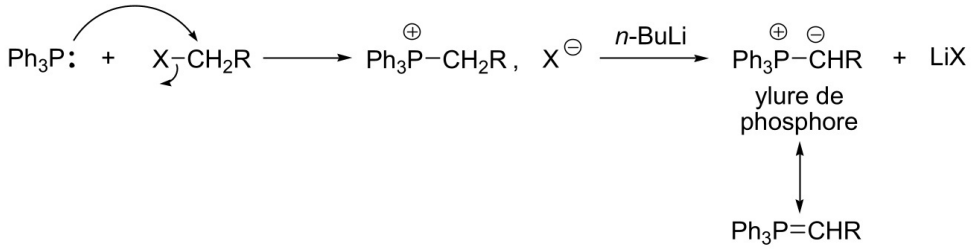


6. ADDITION D'YLURES DE PHOSPHORE : RÉACTION DE WITTIG

La réaction de Wittig est l'addition nucléophile d'un ylure de phosphore sur un dérivé carbonylé, qui conduit à la formation de l'alcène dont la configuration *Z* ou *E* peut être gérée par la nature de l'ylure de départ.



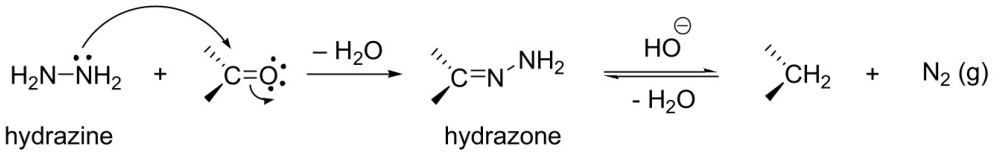
Les ylures de phosphore sont eux-mêmes généralement préparés par substitution nucléophile d'un halogénoalcane par la triphénylphosphine PPh_3, suivie de la déprotonation du carbone en α du phosphonium (atome de phosphore chargé positivement).



La réaction de Wittig permet donc de former une double liaison carbone-carbone entre le carbone de l'ylure et celui du carbonyle, ce qui en fait un outil de synthèse très intéressant.

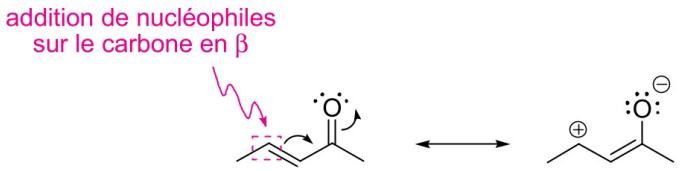
7. RÉDUCTION DE WOLFF-KISHNER

De même que la condensation d'une amine sur la fonction carbonyle conduit à une imine, la condensation de l'hydrazine NH_2–NH_2 conduit à une hydrazone. Chauffée en milieu basique, l'hydrazone se décompose avec dégagement d'azote N_2 pour conduire à l'hydrocarbure correspondant. C'est la réduction de Wolff-Kishner.



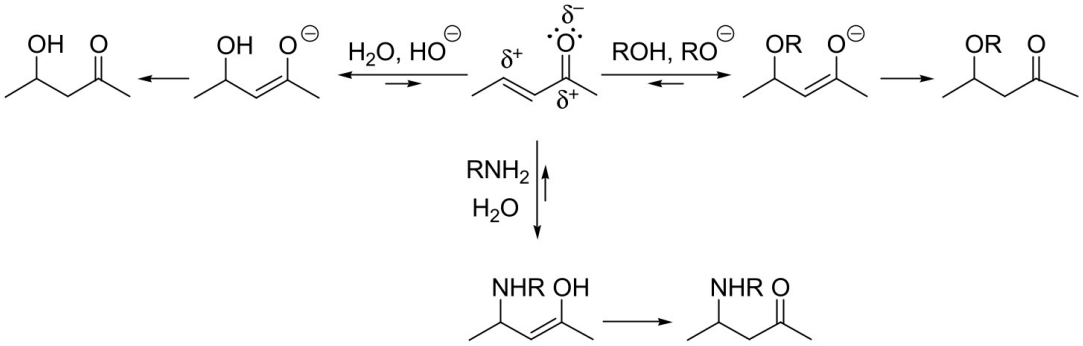
8. ALDÉHYDES ET CÉTONES α,β-INSATURÉS

Dans le cas de dérivés carbonylés α,β-insaturés, le carbone en β est rendu électrophile du fait de la délocalisation des électrons sur l'atome d'oxygène.



a) Addition des alcools et des amines

Les nucléophiles peuvent donc s'additionner en position 1,2 ou 1,4 sur les énones selon la nature du nucléophile. Les nucléophiles oxygénés (alcools, eau) et azotés (amines) réalisent des additions conjuguées et s'additionnent en 1,4 sur les énones. Ces réactions peuvent être catalysées en milieu acide ou basique mais donnent généralement de meilleurs résultats en milieu basique.



b) Addition des réactifs organométalliques

Les réactifs organométalliques s'additionnent en 1,2 pour les organolithiens, et en 1,4 pour les organocuprates (Fiche 34). L'addition des organomagnésiens conduit à un mélange de produits.

c) Addition de Michaël

L'addition en 1,4 d'un énolate (Fiche 43) peut se faire sur des aldéhydes et des cétones α,β-insaturés, c'est l'addition de Michaël.

La cétone α,β-insaturée est appelée accepteur de Michaël.

43 Réactivité en α des C=O

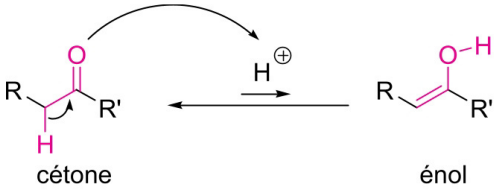
Mots clés

Tautomérie, prototropie, énol, énolate, réaction haloforme, aldolisation, crotonisation

1. ÉNOLS ET ÉNOLATES

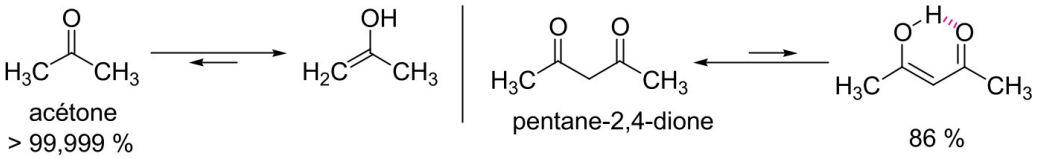
a) Équilibre céto-énolique

La ***tautomérie*** est la migration d'un atome d'hydrogène au sein d'une molécule, accompagnée d'un changement de localisation d'une double liaison. On parle de prototropie (transfert de proton). Les deux formes tautomères sont des isomères de constitution interconvertibles par la réaction chimique réversible.



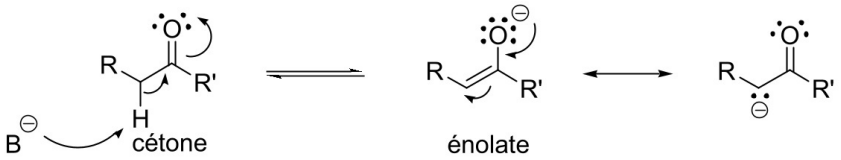
Dans le cas des dérivés carbonylés, la migration d'un hydrogène en α conduit à une forme ***énol*** (alcool sur une double liaison) généralement moins stable que la cétone de départ. Il s'agit de l'équilibre céto-énolique qui se produit en milieu neutre, acide ou basique. La présence d'acide ou de base catalyse cependant la réaction qui est plus rapide dans ces milieux.

Le pourcentage d'énol dépend essentiellement de la structure du composé carbonylé. Dans le cas de cétones simples, telles que l'acétone, l'équilibre est fortement déplacé vers la forme cétone. Dans le cas de composés 1,3-dicarbonylés, tels que la pentane-2,4-dione, la formation de liaison hydrogène intramoléculaire stabilise la forme énol.



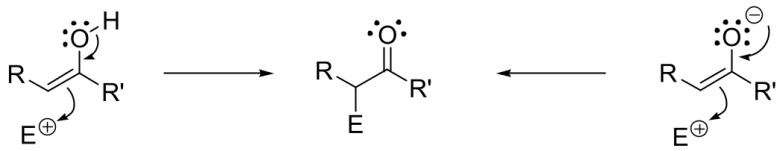
b) Formation des énolates

Lorsqu'une cétone est traitée en milieu basique, la déprotonation de l'hydrogène le plus acide (pKa ≈ 20), en position α par rapport au carbonyle, conduit à la formation d'un énolate. Ce dernier existe sous deux formes mésomères, la forme dans laquelle la charge négative est présente sur l'atome d'oxygène étant la forme privilégiée.



2. RÉACTIVITÉ DES ÉNOLS ET DES ÉNOLATES

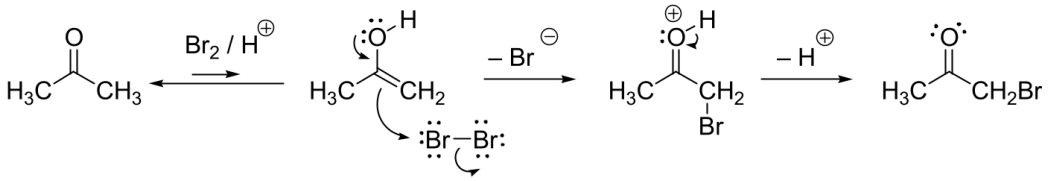
Les énols et les énolates sont des espèces nucléophiles qui comportent deux sites d'attaque : l'atome de carbone en α du carbonyle et l'atome d'oxygène. Ils peuvent de ce fait réagir sur différents électrophiles, la réaction se produisant majoritairement au niveau du carbone en α.



L'électrophile peut être un halogène, un halogénoalcane ou un composé carbonylé.

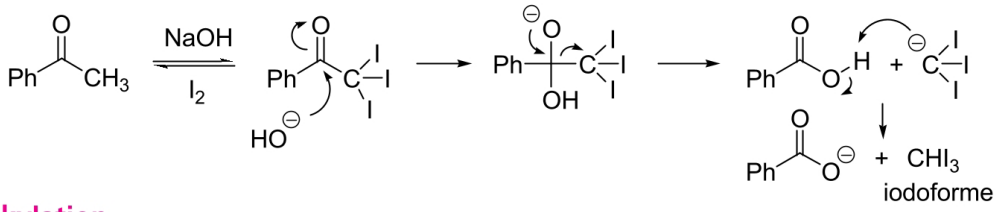
a) Halogénation

En milieu acide, les cétones réagissent avec les halogènes, comme le dibrome, pour conduire au dérivé carbonylé α-halogéné correspondant.



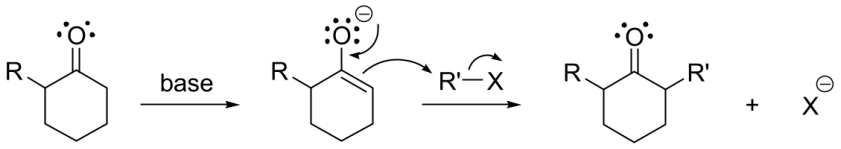
Par contre, en milieu basique, l'introduction du premier atome d'halogène augmente l'acidité des protons en α et facilite la formation d'un deuxième énolate. Le produit obtenu est donc plus réactif que le produit de départ et la réaction conduit donc à des produits de polyhalogénation.

Dans le cas des méthylcétones, le produit trihalogéné obtenu subit une réaction d'addition des ions HO^-, suivie de l'élimination de CX_3^-. Cette réaction, connue sous le nom de ***réaction haloforme*** (test à l'iodoforme) permet de convertir les méthylcétones en acides carboxyliques. Il se forme un précipité jaune de triiodométhane (iodoforme) lors de la réaction.



b) Alkylation

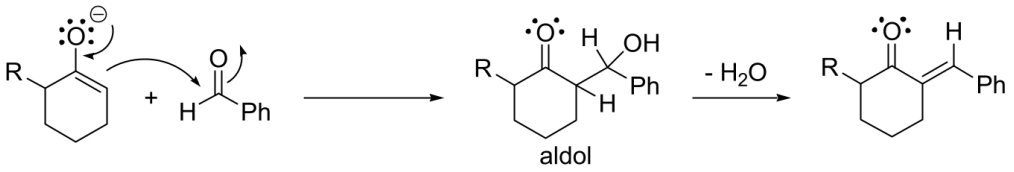
L'énolate formé en milieu basique est un très bon nucléophile qui peut réagir avec les halogénoalcanes par un mécanisme de substitution nucléophile. Sur une cétone dissymétrique, l'alkylation a lieu du côté le moins encombré.



Cependant, cette réaction d'alkylation est en compétition avec la réaction d'aldolisation (voir c).

c) Aldolisation

L'énol ou l'énolate peut également réagir sur un dérivé carbonylé pour former un aldol. Après cette première étape d'aldolisation, une deuxième étape de déshydratation, appelée ***crotonisation***, peut conduire à un dérivé α,β-insaturé plus stable que l'aldol intermédiaire.



44 Acides carboxyliques

Mots clés

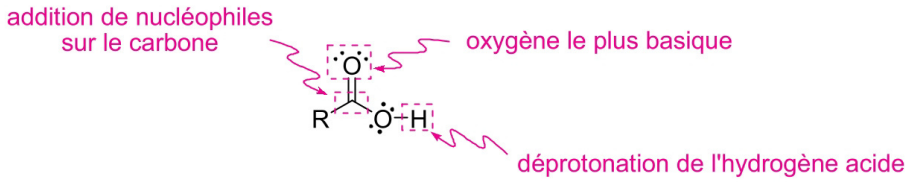
Carboxylate, acidité

1. GÉNÉRALITÉS ET PROPRIÉTÉS

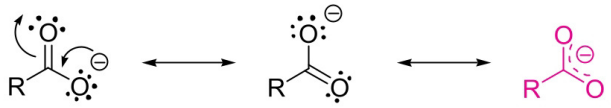
Les acides carboxyliques RCOOH sont des composés dont le pKa est compris entre 4 et 5, comme c'est le cas pour l'acide éthanoïque, ou acide acétique, composant principal du vinaigre.

$$\underset{\text{acide acétique}}{CH_3COOH} + H_2O \rightleftharpoons CH_3COO^{\ominus} + H_3O^{\oplus} \qquad pKa = 4{,}75$$

Comme les dérivés carbonylés, les acides carboxyliques présentent une double liaison C=O polarisée et comportent de ce fait un carbone électrophile pouvant subir des attaques de nucléophiles, et un atome d'oxygène nucléophile, surtout dans la forme déprotonée carboxylate $RCOO^-$.



Cependant, à cause de la stabilisation de la charge négative du carboxylate par délocalisation, ce sont des nucléophiles et des bases relativement faibles. En effet, la charge négative sur la molécule est délocalisée sur les deux atomes d'oxygène du groupe carboxyle par mésomérie, ce qui explique la stabilité relative de ce type de molécules.



La réactivité de la fonction acide carboxylique permet d'accéder à d'autres fonctions dérivées de celle-ci, telles que les esters, les amides et les chlorures d'acyle (Fiche 45).

Les acides carboxyliques sont liquides dans les conditions normales tant que leur chaîne carbonée présente moins de neuf atomes de carbone. Au-delà, ils sont solides.

La présence de liaisons polarisées au sein des acides carboxyliques entraîne la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires avec des solvants polaires comme l'eau, les alcools ou d'autres acides. Ainsi, jusqu'au terme en C4 (acide butanoïque), les acides carboxyliques sont miscibles à l'eau. D'autre part, à cause de liaisons

hydrogène entre deux molécules du même acide, les acides carboxyliques existent souvent à l'état de dimère.

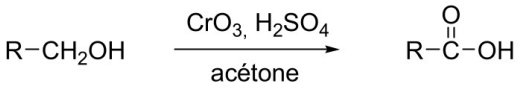
La présence de ces liaisons hydrogène entraîne des points d'ébullition et de fusion élevés en comparaison de composés de masse molaire voisine.

2. PRÉPARATION DES ACIDES CARBOXYLIQUES

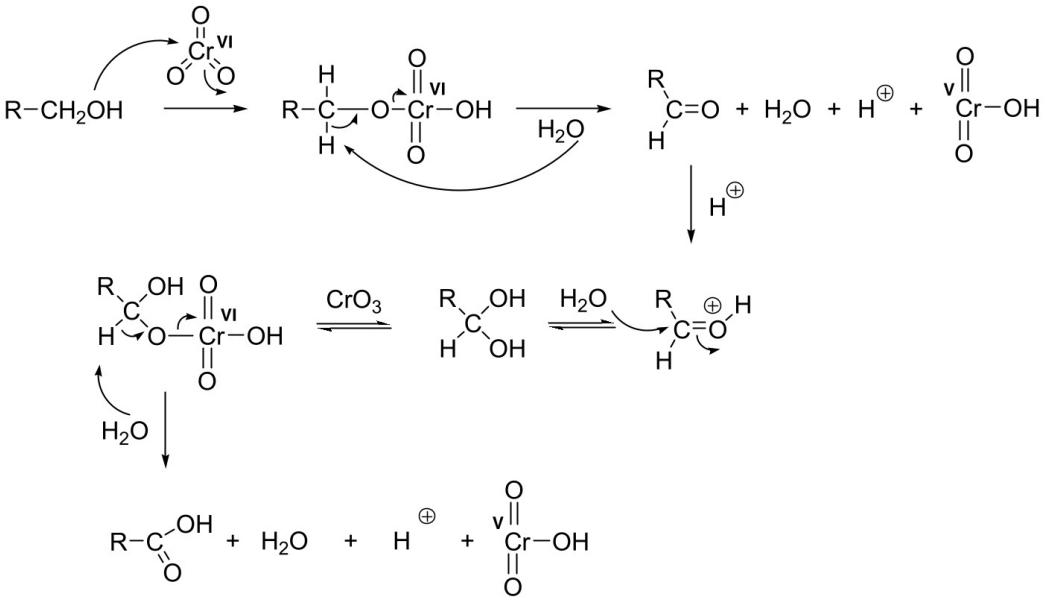
Les principales méthodes de préparation des acides carboxyliques sont décrites ci-dessous.

a) Par oxydation d'alcools primaires

Les alcools primaires peuvent être oxydés en acides carboxyliques en milieu aqueux acide par utilisation du réactif de Jones (CrO_3, H_2SO_4, acétone).



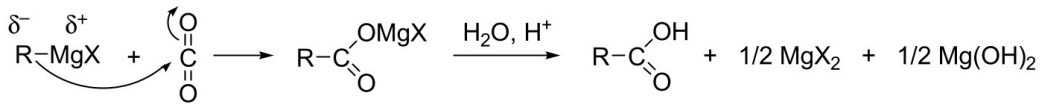
Le mécanisme d'oxydation d'un alcool primaire par le chrome en milieu acide aqueux est le suivant :



b) Par addition d'organométalliques sur le dioxyde de carbone

Nous avons vu que la réaction d'addition nucléophile d'un dérivé organométallique sur un carbonyle conduit à la formation de l'alcool correspondant par hydrolyse acide de l'alcoolate intermédiaire (Fiche 34).

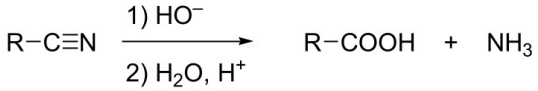
De la même façon, les réactifs organométalliques attaquent le dioxyde de carbone CO_2 pour conduire, après protonation, à l'acide carboxylique correspondant. Le réactif organométallique est lui-même obtenu par insertion d'un atome métallique dans la liaison carbone-halogène.



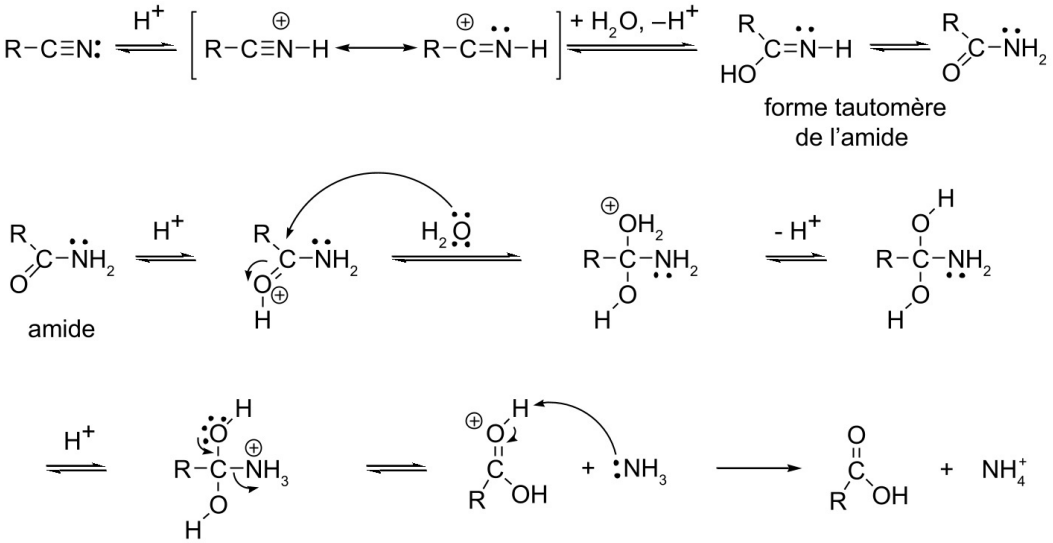
Cette réaction permet donc l'obtention d'un acide RCOOH à partir d'un halogénoalcane RX.

c) Par hydrolyse de nitriles

L'hydrolyse acide ou basique d'un nitrile conduit à l'acide carboxylique correspondant par formation intermédiaire d'amides.



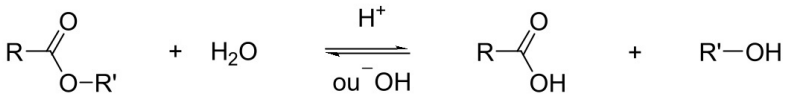
Le mécanisme de l'hydrolyse des nitriles par catalyse acide est le suivant :



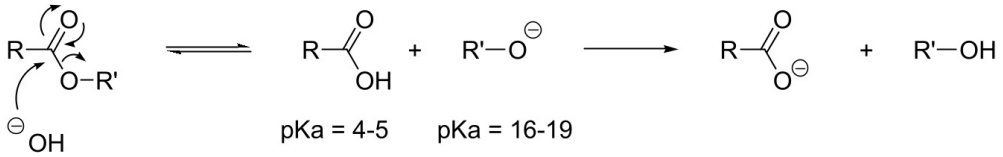
L'hydrolyse en milieu basique conduit tout d'abord au carboxylate et à l'amine, puis un traitement acide fournit l'acide carboxylique.

d) Par hydrolyse d'esters

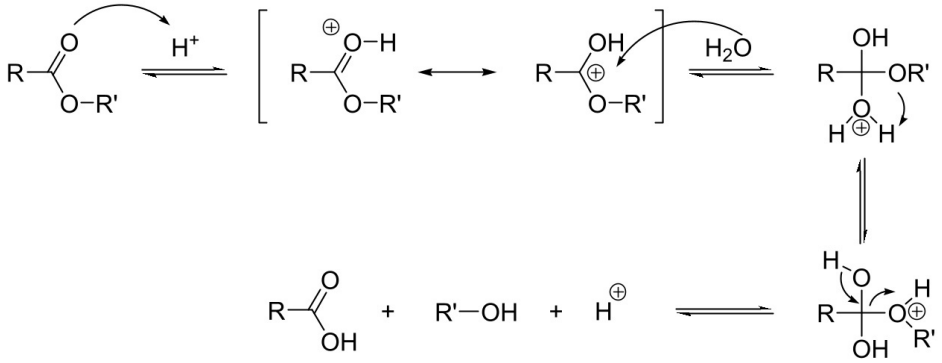
L'hydrolyse acide ou basique d'un ester conduit à l'acide carboxylique ou au carboxylate correspondant.



Le mécanisme de la réaction de saponification (hydrolyse basique) est le suivant :



En milieu acide, l'hydrolyse d'un ester s'effectue selon le mécanisme suivant :



3. RÉACTIVITÉ DES ACIDES

La réactivité des acides carboxyliques entraîne la formation de dérivés d'acides qui seront détaillés dans la fiche 45.

Les principaux dérivés des acides sont les esters, les halogénures d'acyle, les anhydrides d'acides et les amides.

45 Dérivés d'acides carboxyliques

Mots clés

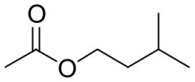
Chlorure d'acyle, ester, amide, anhydride d'acide, nitrile, estérification

On classe dans les dérivés d'acides carboxyliques, les composés comportant un atome de carbone au même degré d'oxydation que celui présent dans les acides carboxyliques et qui, par hydrolyse acide ou basique, conduisent aux acides carboxyliques.

Dérivé d'acide carboxylique	Formule
Chlorure d'acyle	$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-Cl$
Ester	$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR'$
Amide (I^{aire}, II^{aire} ou III^{aire})	$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH_2$ ou $R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NHR'$ ou $R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NR'_2$
Anhydride d'acide	$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R'$
Nitrile	$R-C\equiv N$

Les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acide sont des composés très réactifs qui sont utilisés en synthèse organique dans plusieurs transformations chimiques.

Les esters sont des composés qui présentent souvent des odeurs agréables. Plusieurs esters simples sont à la base des arômes de fleurs ou de fruits. Par exemple, l'éthanoate d'isopentyle ci-dessous constitue l'arôme de banane :



Les amides sont, entre autres, les liens dans les peptides et les protéines (Fiche 58).

PRÉPARATION DES DÉRIVÉS D'ACIDES CARBOXYLIQUES

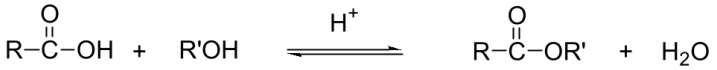
► Les chlorures d'acyle

Ils sont obtenus à partir des acides carboxyliques par réaction avec le chlorure de thionyle $SOCl_2$ (ou le pentachlorure de phosphore PCl_5) :

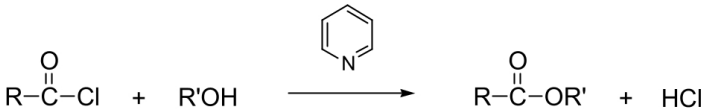
$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH + SOCl_2 \longrightarrow R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-Cl + SO_2 + HCl$$

► Les esters

La réaction de formation d'un ester, dite ***estérification***, se fait en présence d'un alcool en milieu acide :

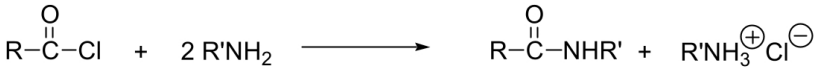


De plus les esters peuvent être obtenus à partir des chlorures d'acyle. Comme la réaction dégage de l'acide chlorhydrique, celui-ci est piégé dans le milieu réactionnel par une base, en général la pyridine.



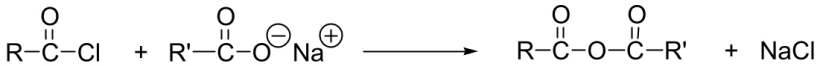
► Les amides

Ils peuvent être obtenus à partir des chlorures d'acyle par réaction avec une amine. Toutefois, deux équivalents d'amine doivent être utilisés, le second servant à piéger l'acide chlorhydrique formé lors de la réaction.

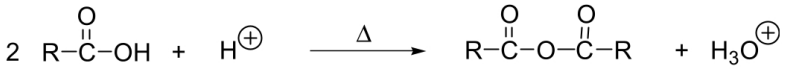


► Les anhydrides d'acide

Ils sont obtenus par réaction d'un chlorure d'acyle avec un carboxylate, la base conjuguée d'un acide carboxylique :

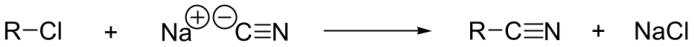


Ils peuvent aussi être obtenus par déshydratation intermoléculaire d'acides carboxyliques en milieu acide :



► Les nitriles

Ils sont préparés par une réaction de substitution (de type S_N2) entre un halogénoalcane et un ion cyanure :



46 Réactivité des dérivés d'acides carboxyliques

Mots clés

Chlorure d'acyle, ester, amide, anhydride d'acide, nitrile, saponification, estérification

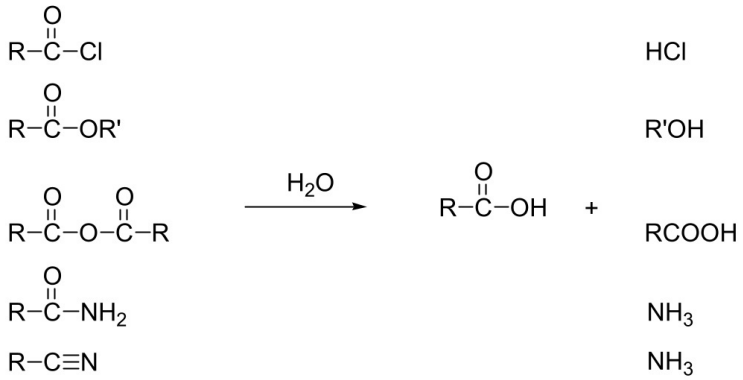
Le groupement carbonyle des dérivés d'acides carboxyliques présente un caractère électrophile tout comme celui des dérivés carbonylés.

Ces dérivés sont donc réactifs vis-à-vis de nucléophiles. L'ordre de réactivité des dérivés d'acides carboxyliques est le suivant :

amides < esters < anhydrides d'acide < chlorures d'acyle

1. HYDROLYSE DES DÉRIVÉS D'ACIDES CARBOXYLIQUES

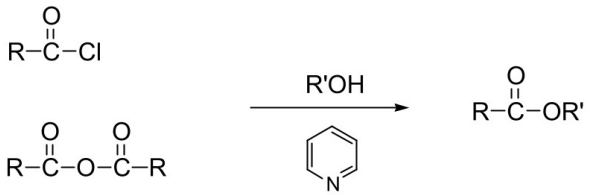
L'hydrolyse des dérivés d'acides carboxyliques conduit aux acides carboxyliques eux-mêmes. Cette hydrolyse peut se faire soit en milieu acide, soit en milieu basique.



L'hydrolyse basique des esters est appelée ***saponification***.

2. ADDITION D'ALCOOLS SUR LES DÉRIVÉS D'ACIDES CARBOXYLIQUES

L'addition de R'OH sur les chlorures d'acyle et les anhydrides d'acide conduit à la formation d'esters (Fiche 43). Cette transformation se fait en présence d'une amine telle que la pyridine :



La réaction d'un alcool sur un ester est appelée *trans*-estérification. Elle conduit à un nouvel ester :

3. RÉDUCTION DES DÉRIVÉS D'ACIDES CARBOXYLIQUES

► Réduction des esters en alcools

Les esters réagissent avec l'hydrure de lithium et d'aluminium ($LiAlH_4$), un réducteur puissant, pour conduire, après hydrolyse, aux alcools correspondants :

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR' \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ LiAlH_4} R-CH_2-OH$$

► Réduction des amides et des nitriles en amines

Les amides et les nitriles réagissent avec $LiAlH_4$ pour conduire, après hydrolyse, aux amines primaires correspondantes :

$$\begin{matrix} R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH_2 \\ \\ R-C\equiv N \end{matrix} \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ LiAlH_4} R-CH_2-NH_2$$

4. ADDITION D'ORGANOMÉTALLIQUES SUR LES DÉRIVÉS D'ACIDES CARBOXYLIQUES

► Addition sur les esters

Les esters réagissent avec deux équivalents de réactif de Grignard pour conduire aux alcools tertiaires :

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR' + R''MgBr \longrightarrow \left[R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R''\right] \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ R''MgBr} R-\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle R''}{|}}{C}}-R''$$

La cétone formée intermédiairement, plus réactive que l'ester de départ, réagit spontanément avec une deuxième molécule de dérivé organomagnésien pour donner l'alcool tertiaire.

► Addition sur les chlorures d'acyle

Les chlorures d'acyle réagissent avec les organocuprates (R'_2CuLi) pour conduire aux cétones. Les organocuprates étant plus sélectifs que les organomagnésiens, ils ne s'additionnent pas sur les cétones :

$$R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-Cl + R'_2CuLi \longrightarrow R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R'$$

► Addition sur les nitriles

Les nitriles réagissent avec les réactifs de Grignard pour conduire aux cétones correspondantes, par hydrolyse de l'imine intermédiaire :

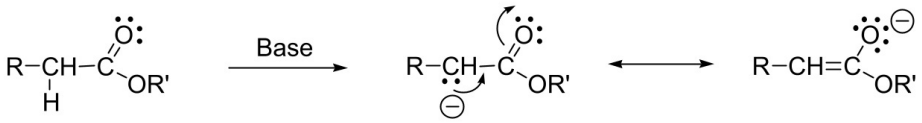
$$R-C\equiv N + R'MgBr \longrightarrow \left[R-\overset{\overset{\displaystyle N^{\ominus\oplus}MgBr}{\|}}{C}-R'\right] \xrightarrow{H_3O^+} R-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-R'$$

47 Réactivité en α du carbonyle des dérivés d'acides carboxyliques

Mots clés

Condensation de Claisen, β-cétoester, cyclisation de Dieckmann

Comme pour les aldéhydes et les cétones, on peut considérer pour les dérivés d'acides une réactivité au niveau du carbone situé en α du carbonyle des dérivés d'acides carboxyliques. En effet, le proton situé sur ce carbone est acide. Dans le cas des esters par exemple, la base conjuguée est stabilisée par l'effet mésomère attracteur du groupement –COOR'.



L'énolate d'ester ainsi formé a un comportement similaire à celui des énolates d'aldéhydes ou de cétones. Cependant, il est à noter que, de par la présence du groupement –OR', la stabilisation de l'énolate est moins bonne dans le cas des dérivés d'acides carboxyliques que dans celui des aldéhydes et des cétones. Le proton sur le carbone en α du COOR' sera donc légèrement moins acide.

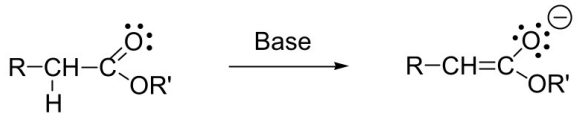
pKa (RCH_2COR' / $R\overset{\ominus}{C}HCOR'$) = 19-20

pKa (RCH_2COOR' / $R\overset{\ominus}{C}HCOOR'$) = 24-25

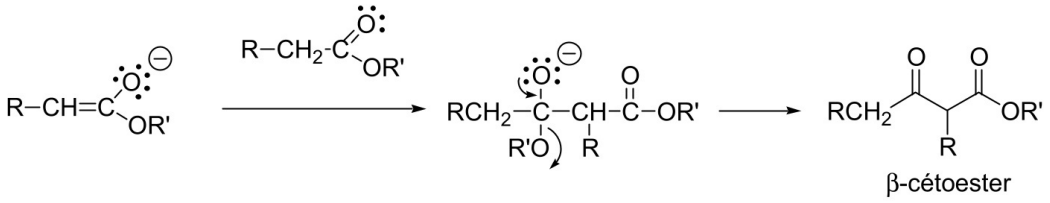
1. RÉACTION DE CONDENSATION DE CLAISEN

La réaction qui s'apparente à la réaction d'aldolisation est la réaction de condensation des esters dite réaction de Claisen. L'énolate d'un ester formé par action d'une base, réagit par addition nucléophile sur le carbone du carbonyle d'une autre molécule d'ester. Dans ce cas, on accède à des β-cétoesters.

formation de l'énolate :



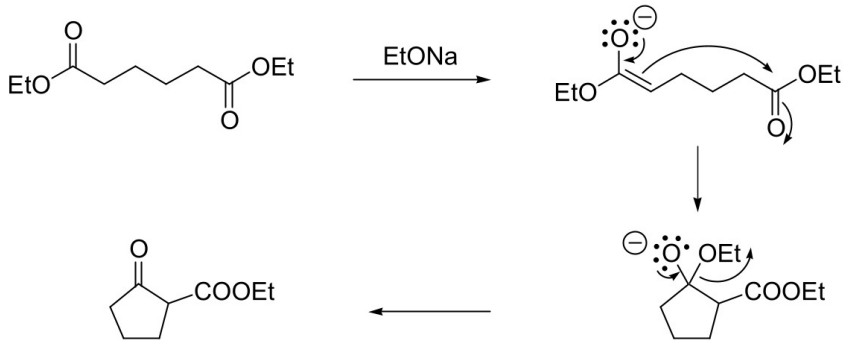
addition de l'énolate sur une autre molécule d'ester :



2. CYCLISATION DE DIECKMANN

Dans le cas où cette réaction est réalisée de manière intramoléculaire, le produit obtenu est un composé cyclique ; il s'agit de la cyclisation de Dieckmann. Ainsi, en présence d'une base telle que l'éthylate de sodium, l'hexane-1,6-dioate d'éthyle conduit au 2-oxocyclopentanecarboxylate d'éthyle.

► **Mécanisme**



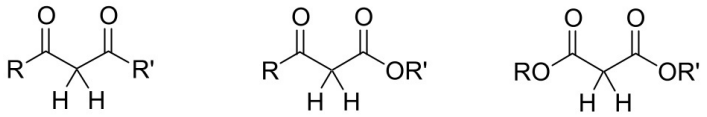
Le choix de l'éthylate de sodium (EtONa) comme base n'est pas innocent. L'éthylate de sodium est bien une base ; c'est aussi un nucléophile. Si la base déprotonne en α du carbonyle, le nucléophile peut attaquer aussi la fonction ester conduisant à une *trans*-estérification (Fiche 46). En choisissant un alcoolate RO^- avec le même groupement alkyle que celui de l'ester –COOR, nous évitons cette *trans*-estérification. La *trans*-estérification éventuelle conduira au même ester.

48 Dérivés dicarbonylés

Mots clés

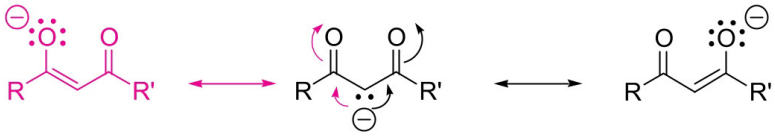
β-dicétone, β-cétoester, β-diester, décarboxylation, synthèse malonique

Parmi les composés dicarbonylés (composés contenant deux fonctions carbonyle), les dérivés dicarbonylés-1,3 (β-dicétones, β-cétoesters, β-diesters) sont particulièrement intéressants.



β-dicétone β-cétoester β-diester

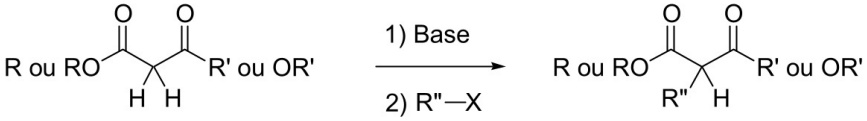
En effet, ces composés présentent un méthylène (groupement $-CH_2-$) situé entre deux groupements carbonyles électroattracteurs. Les atomes d'hydrogène de ce groupement méthylène présentent ainsi un caractère acide. La formation de l'énolate dans ce cas, est particulièrement aisée, puisqu'il est stabilisé par mésomérie.



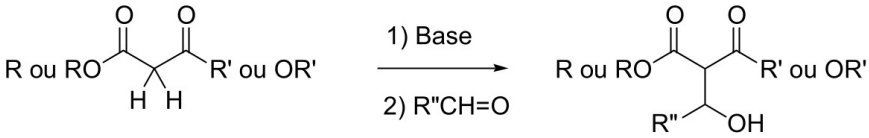
1. ALKYLATION DES DÉRIVÉS DICARBONYLÉS-1,3

La facilité de déprotonation entre les deux fonctions carbonyle rend la fonctionnalisation de cet atome de carbone aisée. L'énolate ainsi formé peut réagir :

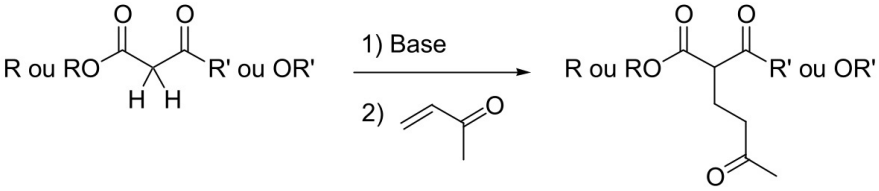
► **Avec un halogénoalcane**



► **Sur le carbonyle d'un dérivé carbonylé**

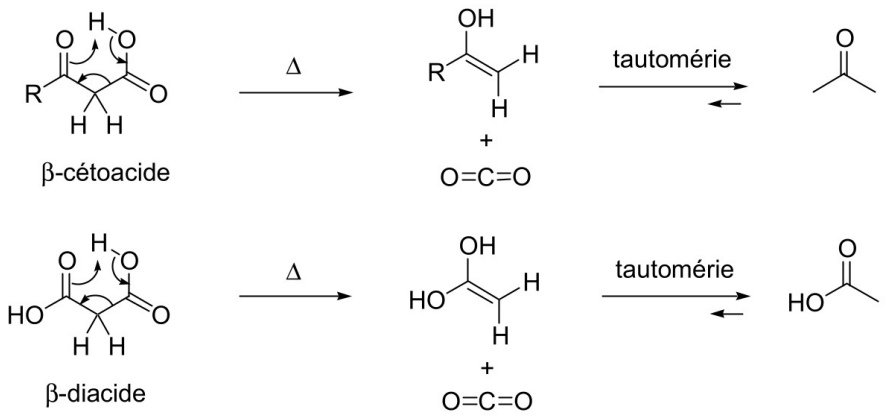


► **Selon une addition-1,4 sur une énone (addition de Michaël)**



2. DÉCARBOXYLATION DES β-CÉTOACIDES ET DES β-DIACIDES

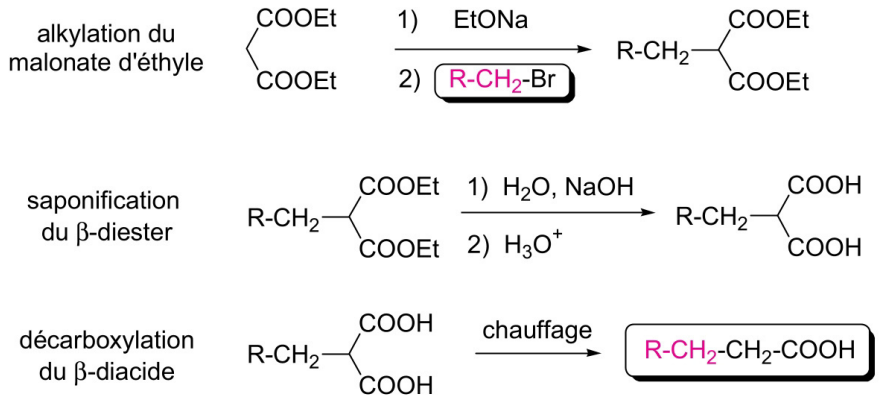
L'hydrolyse acide ou basique (saponification) des β-cétoesters et des β-diesters conduit à la formation de β-cétoacides et des β-diacides. Ceux-ci par chauffage peuvent subir une décarboxylation, c'est-à-dire la perte d'une molécule de dioxyde de carbone. Cette décarboxylation se produit selon un mécanisme à six centres :



L'énol obtenu intermédiairement par perte de CO_2 se tautomérise spontanément en cétone ou acide carboxylique correspondant.

3. SYNTHÈSE MALONIQUE

On peut tirer partie de ces deux types de réactivité des β-diesters (alkylation et décarboxylation) pour allonger la chaîne carbonée d'un halogénoalcane. On parle d'homologation de la chaîne carbonée.



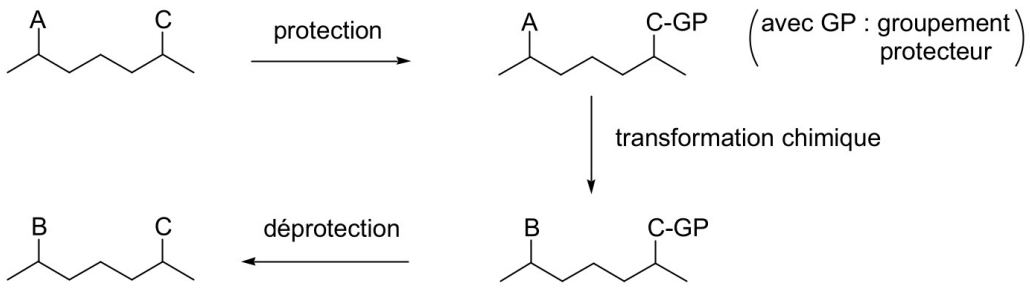
Ainsi en trois étapes, le dérivé bromé RCH_2Br est transformé en acide carboxylique RCH_2CH_2COOH avec une chaîne carbonée plus longue de deux atomes de carbone. Cette méthode est appelée ***synthèse malonique*** car pour ce faire, nous avons utilisé le malonate d'éthyle EtOOC–CH_2–COOEt.

49 Groupements protecteurs

Mots clés

Molécules polyfonctionnelles, protection, déprotection

Les molécules polyfonctionnelles sont des composés qui présentent plusieurs fonctions différentes. Lors de la réactivité de ces composés, il est en général nécessaire de faire réagir une des fonctions chimiques présentes dans la molécule indépendamment des autres. Pour cela, il faut ***protéger*** les fonctions qui ne doivent pas réagir lors de la transformation chimique, effectuer ensuite la transformation chimique souhaitée sur la fonction chimique non protégée et enfin ***déprotéger*** les fonctions chimiques initialement protégées.



Dans la représentation schématique ci-dessus, on veut transformer la fonction chimique A d'une molécule contenant deux fonctions chimiques (A et C) en B. Pour cela, on protège la fonction C en C-GP, on transforme A en B, puis on déprotège C-GP pour obtenir à nouveau C. Le groupement GP qui permet de rendre C inerte aux conditions réactionnelles de la transformation chimique de A en B, est appelé ***groupement protecteur***.

Un bon groupement protecteur doit :

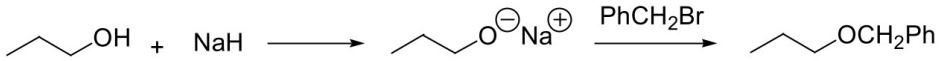
- être spécifique d'une fonction chimique ;
- conduire facilement au composé protégé avec un bon rendement chimique ;
- pouvoir être retiré facilement lors de l'étape de déprotection, également avec un bon rendement chimique.

Il existe des groupements protecteurs pour toutes les fonctions que l'on peut rencontrer en chimie organique. Dans cette fiche, nous allons présenter uniquement les modes de protection les plus classiques de certaines fonctions courantes.

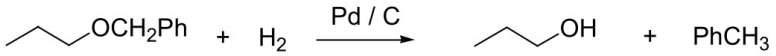
1. GROUPEMENTS PROTECTEURS DES ALCOOLS

Les alcools ROH peuvent souvent être protégés sous forme d'éthers-oxydes ROR'. Pour l'étape de protection, après déprotonation à l'aide d'une base forte comme

l'hydrure de sodium, l'alcoolate RONa formé réagit avec un halogénoalcane. Une protection particulière consiste en la formation d'un éther-oxyde benzylique, lorsque l'alcoolate est mis en réaction avec le bromure de benzyle $PhCH_2Br$.

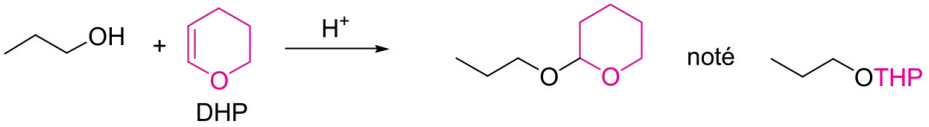


La déprotection dans ce cas s'effectue lors d'une étape d'hydrogénolyse par réaction avec le dihydrogène en présence de palladium sur charbon. L'alcool est ainsi récupéré accompagné de toluène qui est facilement éliminé.

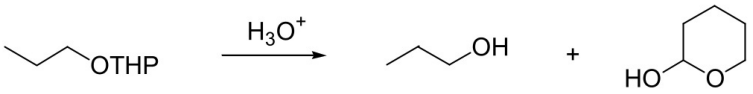


Les alcools peuvent également être protégés sous forme d'acétals par réaction avec le dihydropyrane (DHP).

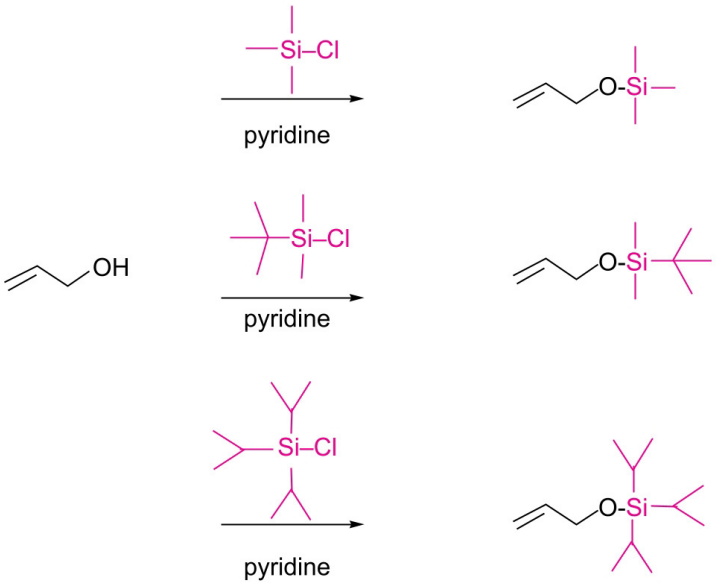
L'étape de protection est catalysée en milieu acide.



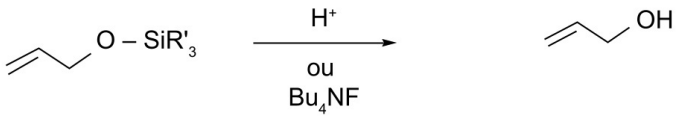
La déprotection est réalisée par hydrolyse acide de l'acétal.



D'autre part, les alcools peuvent être protégés sous forme d'éthers silylés ($ROSiR'_3$). La réaction a lieu notamment avec le chlorure de triméthylsilyle, le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle ou le chlorure de triisopropylsilyle en présence de pyridine.

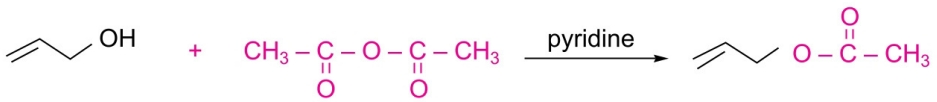


L'étape de déprotection se fait soit en milieu acide soit par l'action d'ions fluorure (ex. fluorure de tétrabutylammonium).

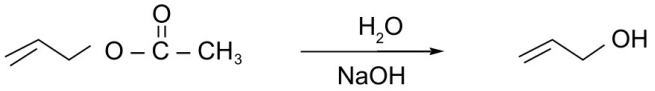


De plus, les alcools peuvent être protégés sous forme d'esters.

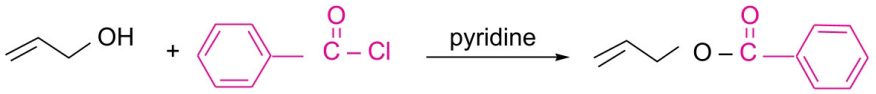
Par réaction avec l'anhydride acétique en présence de pyridine, un alcool est transformé en ester (acétate).



La déprotection se fait par une réaction de saponification.



La protection peut se faire également sous la forme d'un ester benzylique par réaction avec le chlorure de benzoyle dans les mêmes conditions.



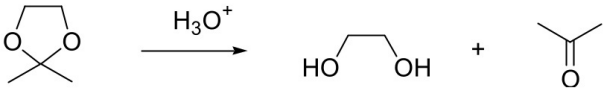
La déprotection se fait également par saponification.

2. GROUPEMENTS PROTECTEURS DES DIOLS

Les diols, composés comportant deux fonctions hydroxyle –OH, peuvent être protégés de façon spécifique sous forme d'acétal par réaction avec une cétone, notamment la propanone.

L'étape de protection est catalysée en milieu acide.

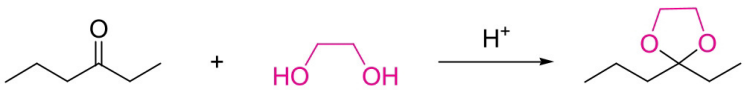
L'étape de déprotection est une hydrolyse acide de l'acétal.



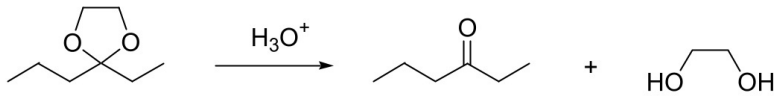
3. GROUPEMENTS PROTECTEURS DES ALDÉHYDES ET CÉTONES

On vient de voir la protection des diols par la propanone sous forme d'acétal. Cette méthode est également utilisée pour la protection des aldéhydes et des cétones.

L'étape de protection se fait à l'aide d'éthylène glycol ou éthane-1,2-diol ($HOCH_2CH_2OH$) en milieu acide.



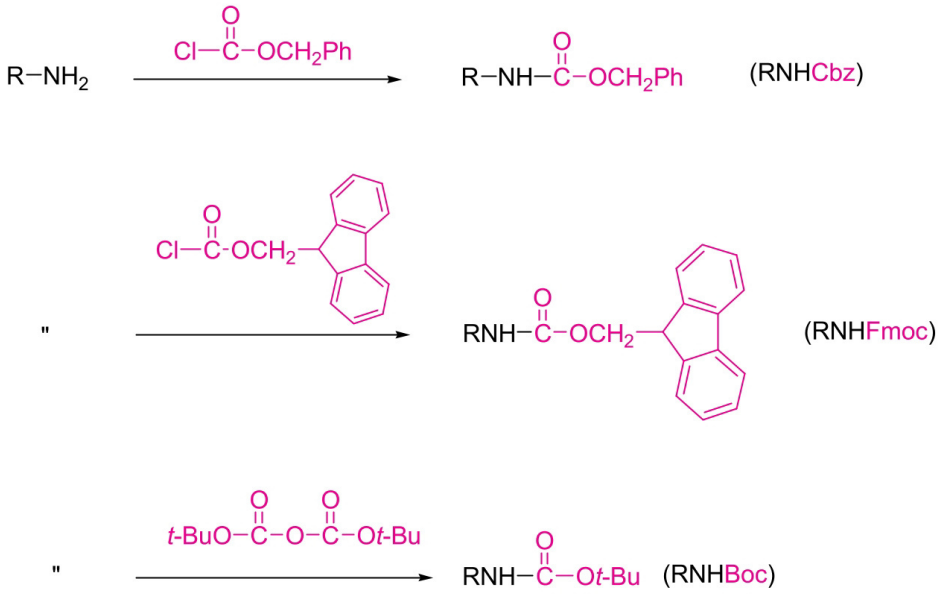
L'étape de déprotection est une hydrolyse acide de l'acétal.



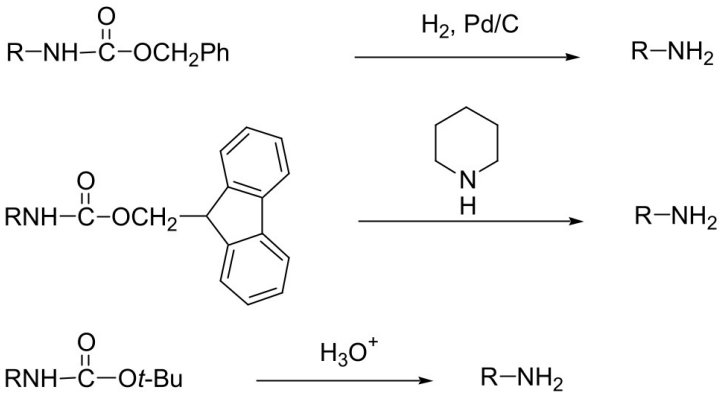
4. GROUPEMENTS PROTECTEURS DES AMINES

Une manière fréquente de protéger les amines est de le faire sous forme de carbamates. Un carbamate est une fonction R–NH–C(=O)–OR'.

L'étape de protection se fait à l'aide de chloroformiate de benzyle, de chloroformiate de fluorénylméthyle ou de di*ter*butyldicarbonate. On obtient ainsi des carbamates de benzyle (RNHCbz), de fluorénylméthyle (RNHFmoc) ou de *ter*butyle (RNHBoc).



L'étape de déprotection se fait selon le cas, par hydrogénolyse, par traitement en milieu basique par une amine, ou par hydrolyse acide.



50 Terpènes

Mots clés

Isoprène, unité isoprénique, terpénoïde

1. GÉNÉRALITÉS ET PROPRIÉTÉS

Présents dans les plantes, les bactéries ou les champignons, les ***terpènes*** constituent un groupe de lipides présentant une grande diversité structurale au niveau :

- de leur taille,
- de la nature de leurs atomes (hydrocarbures ou composés azotés ou oxygénés),
- de leur structure (cyclique ou linéaire).

Plus de 22 000 terpènes différents sont répertoriés, mais tous dérivent d'une même molécule simple à 5 atomes de carbone : l'isoprène ou 2-méthylbuta-1,3-diène (C_5H_8) ; on parle alors d'***unités isopréniques***.

isoprène

unité isoprénique

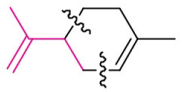
Ces composés constituent entre autres le principe odoriférant des végétaux. Cette odeur est due à la libération de molécules très volatiles contenant 10, 15 ou 20 atomes de carbone.

Ces terpènes, de formule brute $(C_{10}H_{16})_n$, sont biosynthétisés à la suite du couplage d'au moins deux entités isopréniques et classés en différentes catégories suivant le nombre d'atomes de carbones :

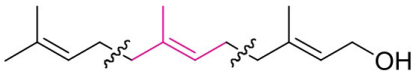
- C_{10} : ***monoterpènes*** (2 unités isopréniques comme dans le limonène)
- C_{15} : ***sesquiterpènes*** (3 unités isopréniques comme dans le farnésol ou l'humulène)
- C_{20} : ***diterpènes*** (4 unités isopréniques)
- C_{30} : ***triterpènes*** (6 unités isopréniques)
- C_{40} : ***tétraterpènes*** (8 unités isopréniques)

Le limonène, un terpène de l'écorce des agrumes, présente un énantiomère dans l'écorce de citron et l'autre dans l'écorce d'orange, le farnésol est extrait de l'huile de néroli, tandis que l'humulène, extrait du houblon, donne sont parfum à la bière.

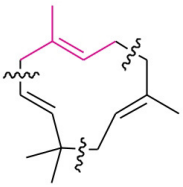
Le nom de terpène vient de la térébenthine, matière première de leur obtention et de la racine « ène » pour rappeler qu'il s'agit de composés insaturés.



limonène

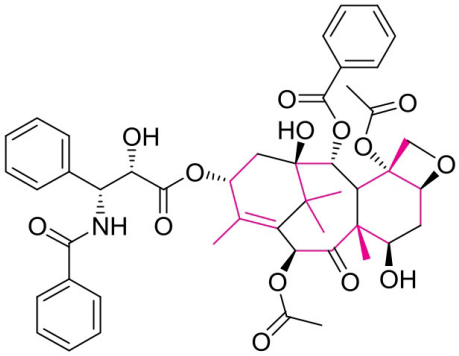


farnésol



humulène

Certains possèdent des propriétés aromatiques qui ont retenu l'attention de l'industrie des arômes, d'autres possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes, comme par exemple le taxol, anticancéreux puissant qui est un diterpène complexe.



Taxol

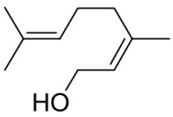
2. MONOTERPÈNES ET SESQUITERPÈNES

Ce sont des composants des huiles essentielles particulièrement volatils car de petite masse molaire. Les principaux terpénoïdes des huiles essentielles sont compris dans la fraction volatile qui est responsable de l'odeur caractéristique de certaines plantes.

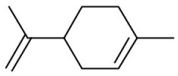
Les ***terpénoïdes*** désignent un ensemble de substances possédant le squelette des terpènes mais pas nécessairement leur degré d'insaturation et une ou plusieurs fonctions chimiques.

a) Les monoterpènes

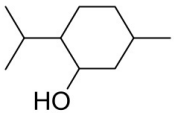
On distingue quatre groupes selon qu'ils sont acycliques (nérol), monocycliques (limonène), bicycliques (α et β-pinène) ou tricyliques. À l'intérieur de chaque groupe, les monoterpènes peuvent être des hydrocarbures simples insaturés (limonène), ou avoir des groupes fonctionnels et être des alcools (menthol), des aldéhydes ou des cétones (camphre).



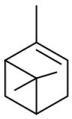
nérol (géranium)



limonène (citron)



menthol (menthe)

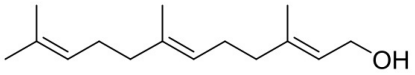


α-pinène (pin)

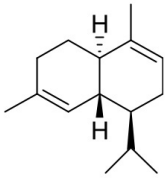
camphre

b) Les sesquiterpènes

Ils se regroupent en fonction de leur squelette carboné et sont acycliques, monocycliques ou bicycliques, comme le farnésol, parfum à propriétés antiseptiques ou le cadinène, essence naturelle extraite du poivre.



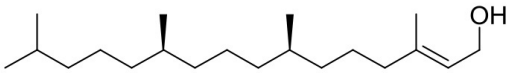
farnésol



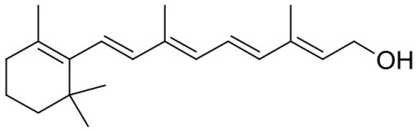
cadinène

3. DITERPÈNES

Les diterpènes comprennent un groupe de composés chimiquement hétérogènes, tous avec un squelette carboné en C20, basé sur quatre unités d'isoprène. Ils sont moins volatils que les précédents. On y trouve le phytol, présent dans la chlorophylle et le rétinol ou vitamine A1.



Phytol



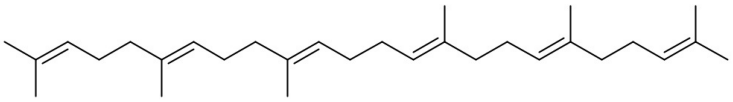
Rétinol ou vitamine A1

La vitamine A résulte de la coupure d'un tétraterpène, le carotène.

4. TRITERPÈNES

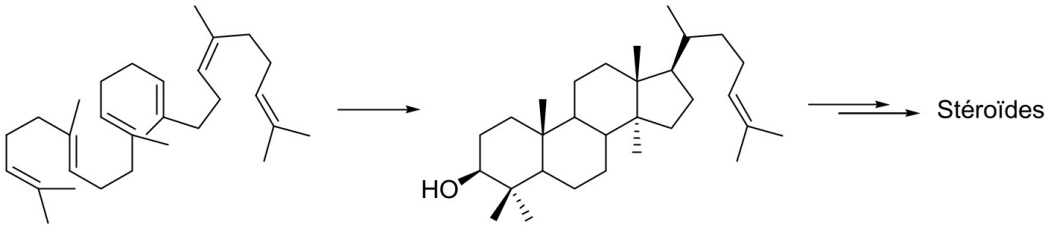
Les triterpènes (C30) ont un squelette carboné relativement complexe composé de six unités d'isoprène. Les triterpénoïdes peuvent être divisés en plusieurs groupes de composés dont les stéroïdes (Fiche 51).

Le squalène, triterpène surtout rencontré dans le règne animal, se trouve également dans les huiles végétales (olive, lin, arachide).



Squalène

Le squalène (forme linéaire ci-dessus et forme repliée ci-dessous) est le précurseur du lanostérol (suint de mouton).



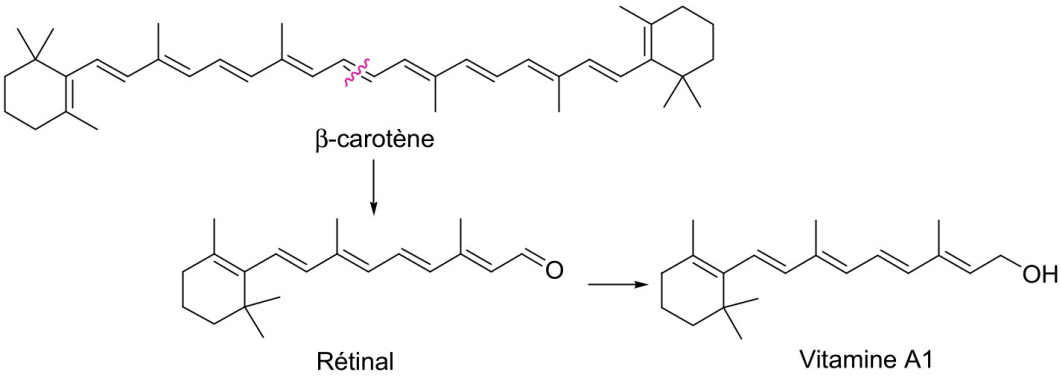
Squalène Lanostérol

Le lanostérol est ensuite transformé en cholestérol faisant apparaître le lien entre les terpènes et les stéroïdes.

5. TÉTRATERPÈNES

Ce groupe de composés en C40 (8 unités d'isoprène) est constitué par les caroténoïdes, pigments jaunes très répandus chez les animaux et les végétaux, possédant des propriétés particulières.

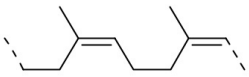
Le β-carotène possède 11 doubles liaisons conjuguées, responsables de la couleur des carottes. Il joue un rôle essentiel dans la croissance et la vision, son oxydation provoque la coupure de la double liaison centrale et la formation de deux molécules d'un aldéhyde, le rétinal dont la réduction donne la vitamine A.



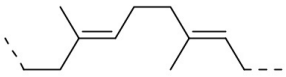
6. POLYTERPÈNES

Ce sont des macromolécules, composées d'un grand nombre d'unités d'isoprène. Dans le règne végétal, on trouve le caoutchouc de poids moléculaire 150 000 environ, et la gutta-percha, de poids moléculaire 100 000 environ.

Le caoutchouc naturel est un polymère de l'isoprène. Il est produit par la coagulation par la chaleur de la sève de l'hévéa. Toutes ses doubles liaisons sont de configuration *Z* et chaque molécule comporte de 1 000 à 5 000 motifs isopréniques. L'isomère où toutes les doubles liaisons sont de configuration *E* est la gutta-percha qui est une matière dure et cassante.



Caoutchouc



Gutta-percha

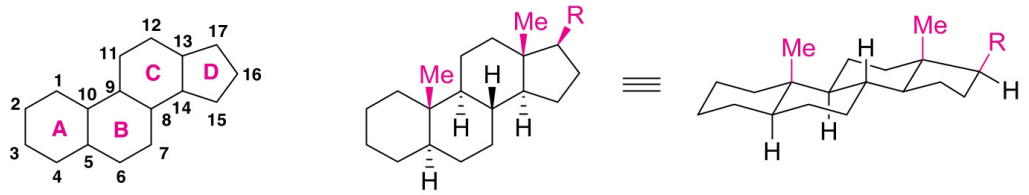
51 Stéroïdes

Mots clés

Noyau cyclopentanophénanthrénique, série α et β, cholestérol, hormone stéroïdienne, hormone corticosurrénalienne

1. GÉNÉRALITÉS ET PROPRIÉTÉS

Les stéroïdes constituent un groupe de lipides dérivant des triterpénoïdes (30 atomes de carbones). Abondants dans le règne animal et végétal, ils ont en commun une structure chimique comportant un noyau cyclopentanophénanthrénique tétracyclique (avec une numérotation IUPAC spécifique).



Noyau cyclopentanophénanthrénique

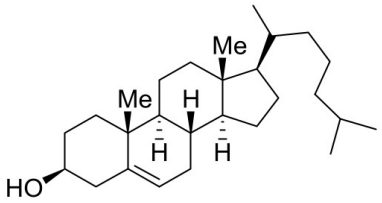
Ils comportent généralement des groupements méthyle en C-10 et C-13 et souvent une chaîne alkyle en C-17. Les stérols comportent un hydroxyle en position C-3.

La nomenclature α (en bas) et β (en haut) indique la position du substituant en dessous ou au-dessus du plan de la molécule projetée dans l'espace selon le schéma précédent.

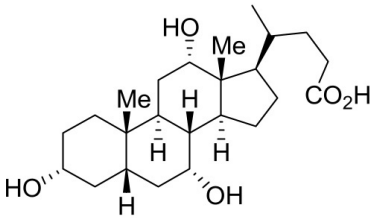
Les stéroïdes présentent une grande diversité fonctionnelle et interviennent dans de nombreuses fonctions biologiques.

2. LE CHOLESTÉROL

Le cholestérol est le plus ancien des stéroïdes connus (isolé dans les calculs biliaires dès le XVIIIe siècle, sa formule globale fut établie en 1888 et sa structure complète en 1955). Il comporte huit carbones asymétriques mais un seul isomère, sur les 256 possibles, existe naturellement.



Cholestérol



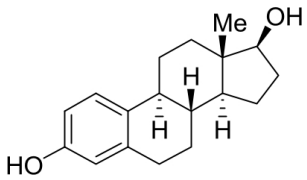
Acide cholique

C'est un des stéroïdes les plus répandus. Il est présent dans tous les tissus nerveux des mammifères soit sous forme libre soit sous forme d'ester d'acide gras. C'est un

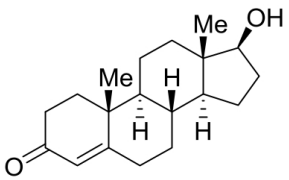
précurseur de l'acide cholique (acide biliaire) et des hormones stéroïdiennes ; il est impliqué dans les maladies circulatoires parce qu'il se dépose sur les parois des artères provoquant l'artériosclérose et des maladies cardiaques.

3. LES HORMONES STÉROÏDIENNES

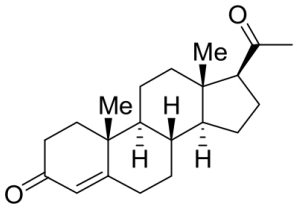
Les hormones stéroïdiennes sont des molécules émises par une glande dans le sang, et chargées de transmettre une information à un organe récepteur. Elles ont des structures différentes, acides aminés, polypeptides ou stéroïdes. Ces dernières sont les hormones sexuelles, comme l'œstradiol (hormone femelle) et la testostérone (hormone mâle), et contrôlent la croissance tissulaire, le développement et la reproduction.



Œstradiol

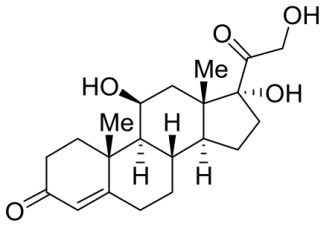


Testostérone

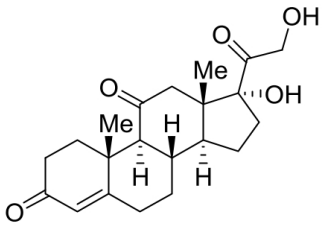


Progestérone

D'autres hormones sont produites au niveau des glandes surrénales, ce sont les hormones corticosurrénaliennes, dont la principale est la cortisone, utilisée comme anti-inflammatoire.



Cortisol



Cortisone

Ces hormones régissent diverses fonctions physiologiques comme le métabolisme du glucose et le contrôle des processus inflammatoires.

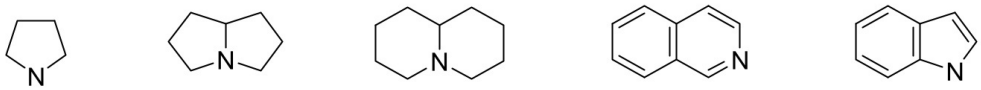
52 Alcaloïdes

Mots clés

Métabolite secondaire

Comme dans le cas des terpènes, les alcaloïdes représentent une grande classe de composés naturels aux structures très variées.

Cependant, ce sont toutes des molécules organiques hétérocycliques azotées d'origine naturelle dont le squelette est parmi les suivants :



Ils présentent les caractéristiques suivantes :

- au moins une fonction amine hétérocyclique basique ;
- métabolites secondaires (pas nécessaires pour assurer la survie de la cellule ou de l'organisme) ;
- synthétisés à partir d'acides aminés ;
- activité pharmacologique.

De ces molécules sont exclus les systèmes simples acycliques d'amines.

Remarque : contrairement aux métabolites secondaires, les métabolites primaires sont caractérisés par leur caractère nécessaire et vital à la survie de la cellule et de l'organisme (c'est le cas les glucides et des lipides comme source d'énergie et constitution de la paroi cellulaire, ou des acides aminés comme source primaire de construction des protéines).

Actuellement, la structure chimique d'environ 16 000 alcaloïdes est connue. Environ 20 % des espèces de plantes produisent des alcaloïdes.

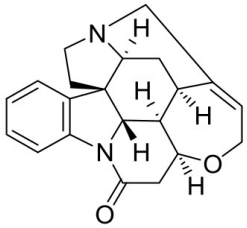
Les alcaloïdes ont en général une activité biologique et c'est la raison pour laquelle ils entrent dans la composition de nombreux médicaments comme principe actif.

Les plantes les utilisent dans leur système de défense contre les herbivores et les pathogènes car ces composés sont toxiques.

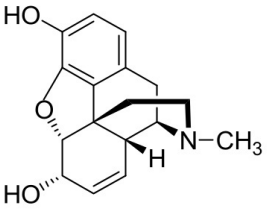
On trouve des alcaloïdes principalement chez les végétaux, les champignons et quelques groupes animaux peu nombreux.

Les alcaloïdes ont la propriété de former des sels et d'être amers.

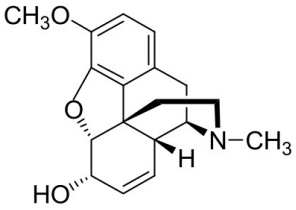
Bien que beaucoup d'alcaloïdes soient toxiques (comme la strychnine, extrait de la noix vomique, dont la dose létale est de 0,2 mg/kg), certains sont employés en médecine pour leurs propriétés analgésiques (comme la morphine ou la codéine pour supprimer la douleur).



Strychnine



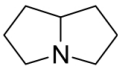
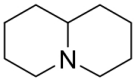
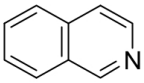
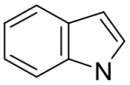
Morphine



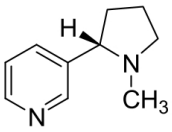
Codéine

La plupart des alcaloïdes sont dérivés d'acides aminés tels que le tryptophane, l'ornithine, la lysine, et la tyrosine (Fiche 56). Ces acides aminés sont décarboxylés en amines couplées à d'autres squelettes carbonés.

Le tableau ci-dessous donne quelques classes d'alcaloïdes, ainsi que les acides aminés qui en sont les précurseurs.

Classe	Structure	Précurseur	Exemple
Pyrrolidine		Ornithine	Nicotine
Pyrrolizidine		Ornithine	Retrorsine
Quinolizidine		Lysine	Lupinine
Isoquinoline		Tyrosine	Codéine, morphine
Indole		Tryptophane	Strychnine

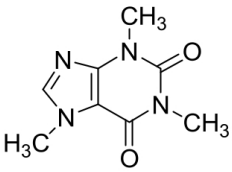
La nicotine est un alcaloïde contenu en grande concentration dans les feuilles de tabac (5 % du poids de la plante). La nicotine a été découverte en 1809 par Louis-Nicolas Vauquelin, professeur de chimie à l'École de médecine de Paris.



Nicotine

Comme la plupart des composés qui agissent sur le cerveau, la nicotine peut se révéler un poison neural (agit d'une manière nuisible sur le système nerveux). À faible concentration, elle conduit à une stimulation du système nerveux, mais devient nuisible à forte concentration.

La caféine est un composé présent dans de nombreux aliments comme les grains de café, le thé, le cacao, la noix de kola… Elle est bien connue pour ses propriétés de stimulant du système nerveux central et du système cardio-vasculaire.



Caféine

53 Sucres

Mots clés

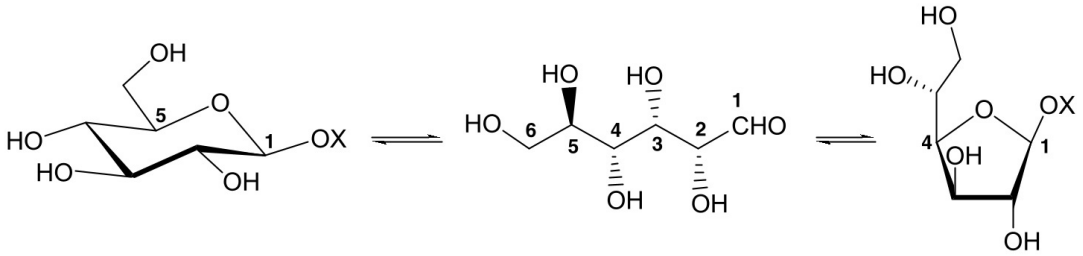
Dérivé carbonylé polyhydroxylé, mutarotation, hémiacétal cyclique, aldose, cétose, anomère, série D et L

La structure élémentaire du monde du vivant est la cellule. Pourtant, celle-ci est constituée de molécules chimiques comme les protéines, les acides nucléiques ou les lipides. Les sucres constituent l'une des grandes classes des molécules du vivant et le saccharose, utilisé pour édulcorer, appartient à cette grande famille.

1. DÉFINITION

Les sucres, autrement appelés ***oses***, sont des molécules polyfonctionnelles, avec plusieurs fonctions alcools et une fonction carbonylée. S'il s'agit d'un aldéhyde, le sucre est un ***aldose***, s'il s'agit d'une cétone, c'est un ***cétose***.

La molécule existe essentiellement sous forme cyclique hémiacétalique, formée par attaque d'une des fonctions alcool sur la fonction carbonyle. Si la forme hémiacétalique est un cycle à cinq chaînons, le cycle est un ***furanose***, à six chaînons, un ***pyranose***. Les formes cyclique et linéaire sont en équilibre en solution. Dans certaines conditions, le pyranose X=OH (ou le furanose) peut se condenser avec une molécule d'alcool pour donner un pyranoside X=OR (ou furanoside). Il s'agit dans ce cas, d'une fonction acétal.



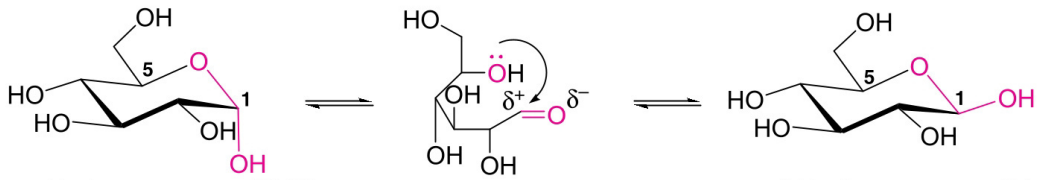
X = H pyranose
= R pyranoside

X = H furanose
= R furanoside

Certaines fonctions alcools peuvent être naturellement remplacées par des amines ou des amides ($NH–CO–CH_3$), ou absents (position désoxy).

2. MUTAROTATION

Pour les sucres optiquement actifs, on peut observer l'évolution de leur pourvoir rotatoire lorsqu'ils sont dissous dans l'eau. L'évolution du pouvoir rotatoire correspond à l'équilibration du sucre sous forme de deux diastéréoisomères appelés ***anomères***. En série D, le groupement OH axial en position anomérique définit l'anomère α, alors qu'en position équatoriale, il définit l'anomère β. D'une manière plus générale, l'anomère α est défini par la position du groupement –OH anomérique en *anti* du substituant porté par le carbone 5 en série pyranose, et par le carbone 4 en série furanose.



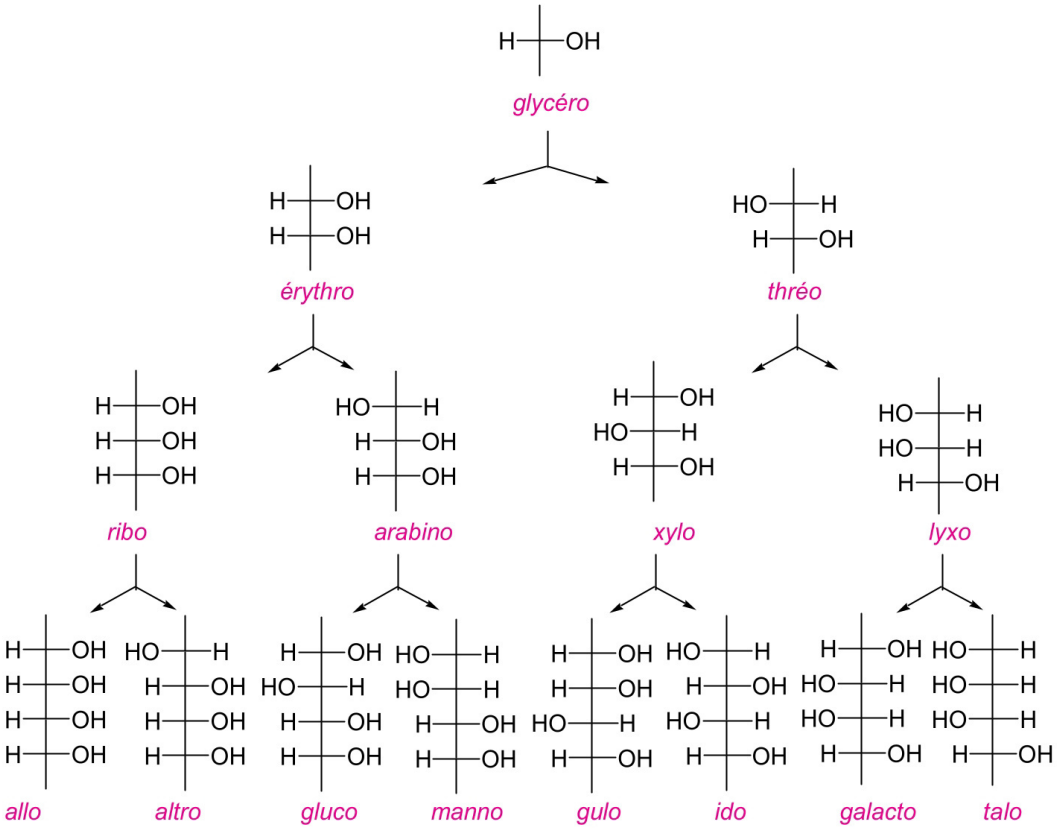
α-D-glucopyranose (36 %)
$[\alpha]_D$ = + 112,2

β-D-glucopyranose (64 %)
$[\alpha]_D$ = +18,7

3. STÉRÉOCHIMIE

Les sucres sous forme linéaire sont le plus souvent représentés en projection de Fischer. Dans cette représentation, lorsque le groupement –OH du dernier carbone asymétrique est à droite, le sucre est de ***série* D**, et de ***série* L** s'il est à gauche.

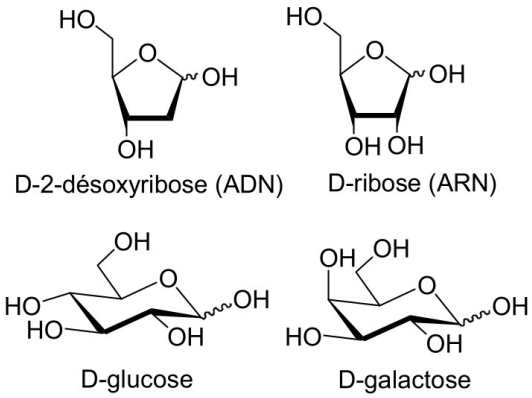
Les sucres possèdent au moins un carbone asymétrique, de sorte que plusieurs diastéréoisomères sont définis. Ils ont une configuration relative, définie ci-dessous pour la série D :



4. QUELQUES SUCRES

Voici la structure de quelques sucres :

- En série furanose, le D-ribose, et le 2-désoxyribose désoxygéné sur le carbone n° 2 (ces deux sucres constituent l'ossature des acides nucléiques, ARN et ADN respectivement).
- En série pyranose, le glucose, réserve d'énergie et le galactose, son épimère au niveau du carbone 4.



54 Réactivité des sucres

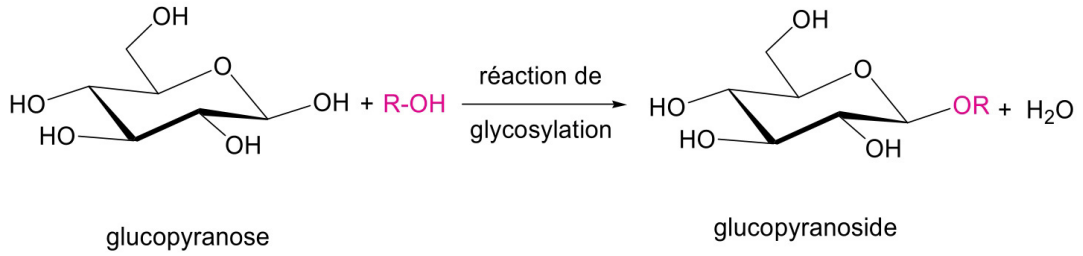
Mots clés

Hémiacétal, acétal, glycoside, amination, réduction, sucre réducteur

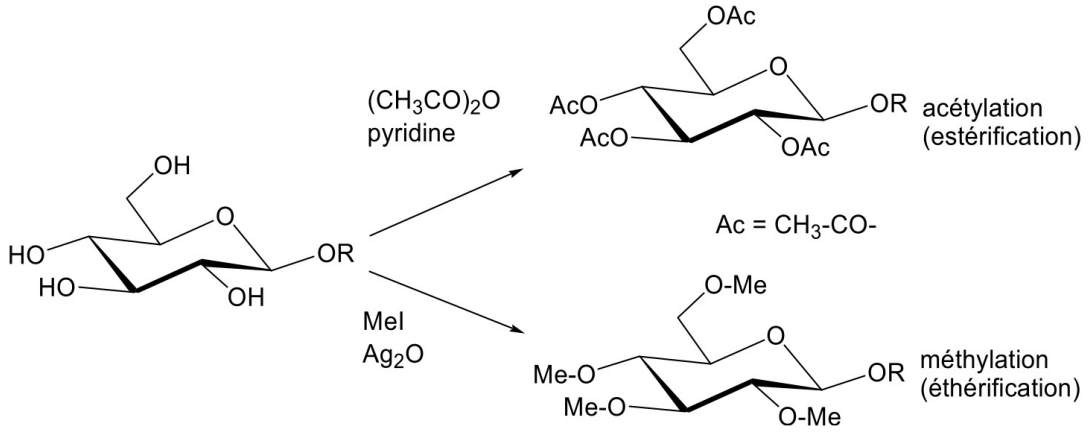
Naturellement, les sucres ne sont pas sous forme de monomère mais ils sont en général associés à d'autres sucres pour former des oligosaccharides ou même des polymères appelés polysaccharides. Ils peuvent être aussi liés à des lipides (glycolipides) ou d'autres molécules (glycostéroïdes, glycoflavanoïdes…).

1. GLYCOSYLATION

Si un glycopyranose possède cinq groupements –OH, tous ne sont pas des alcools. En effet, nous avons vu, dans la fiche 53, que le glycopyranose est issu d'une cyclisation par attaque d'un –OH sur la fonction aldéhyde. Ainsi, le carbone 1 est un carbone hémiacétalique (fonction hémiacétal) qui lui confère une réactivité particulière. On observe l'addition d'alcool sur le carbone 1 anomérique avec départ d'une molécule d'eau :

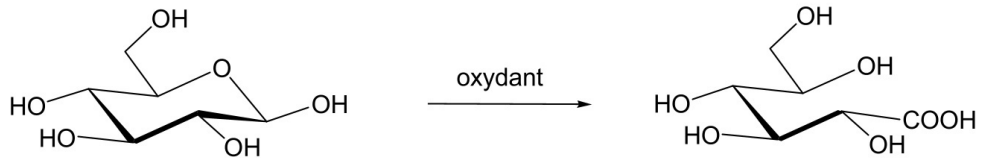


Par contre, les autres groupements –OH peuvent subir toutes les réactions chimiques décrites pour les alcools. Aussi, pour « travailler » un monosaccharide, les fonctions alcools sont « protégées » pour pouvoir transformer la fonction acétalique ou hémiacétalique. Par exemple, le monosaccharide est estérifié sous forme tétraacétate ou méthylé par une réaction de Williamson (Fiche 38) :



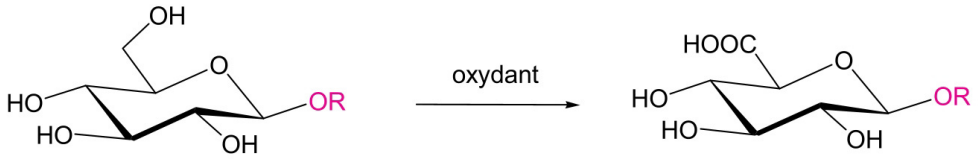
2. OXYDATION

La forme hémiacétalique d'un monosaccharide est dite ***sucre réducteur***. En effet, en présence d'oxydant, ces sucres s'oxydent pour donner des acides carboxyliques. Ils constituent alors la famille des acides aldoniques :



glucopyranose
sucre réducteur

acide gluconique

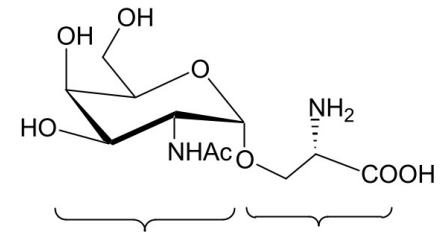


glucopyranoside
sucre non réducteur

acide glucarique

3. AMINATION

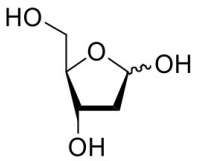
Un certain nombre de sucres présentent des fonctions amines ou amides à la place d'alcools. Ce sont des sucres abondants particulièrement sur la partie osidique des glycoprotéines. Pour exemple, l'antigène Tn, un marqueur tumoral formé d'une sérine glycosylée par une galactosamine :



N-acétylgalactosamine sérine

4. DÉSOXYGÉNATION

D'autres sucres présentent des positions réduites, c'est-à-dire sans fonctions –OH. Ce sont des positions dites « désoxy ». Le meilleur exemple est le 2-désoxyribose qui entre dans la structure des acides nucléiques ADN :



2-désoxyribose

55 Polysaccharides

Mots clés

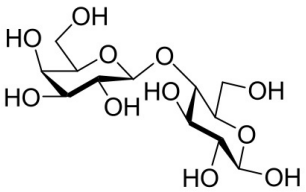
Cellulose, glycogène, déterminant antigénique

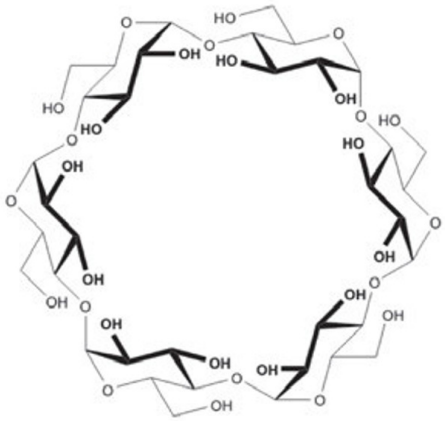
Les polymères naturels que sont les polysaccharides, possèdent des rôles biologiques divers tant dans le monde végétal que dans le règne animal. Ils sont impliqués dans les processus de communication, de différentiation cellulaire, d'inflammation et autres…

1. LES OLIGOSACCHARIDES

Lors de la réaction de glycosylation, si l'alcool réagissant est celui d'un autre sucre, on obtiendra un disaccharide. Il est caractérisé par la configuration des deux monosaccharides, l'anomérie de la liaison (α ou β) et la position du groupement –OH qui a réagi.

Le ***lactose*** est un disaccharide (galactose-glucose) présent dans le lait. Les intolérances au lait sont dues à la présence du lactose ou plutôt à l'absence de la lactase, une enzyme qui permet de dégrader le lactose.

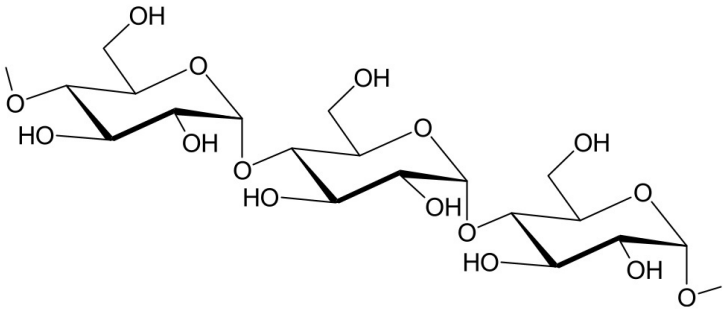


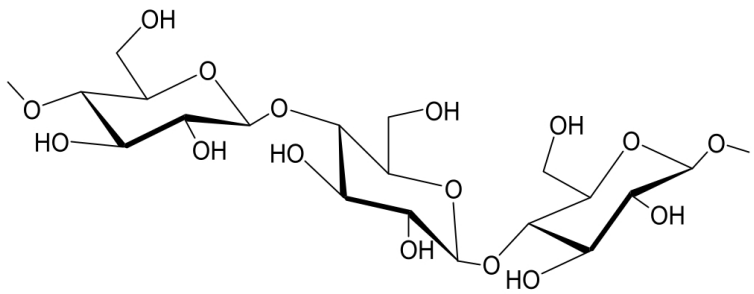


Les ***cyclodextrines*** sont une famille d'oligosaccharides cycliques à 6, 7 ou 8 monosaccharides. Elles ont la particularité de pouvoir inclure de petites molécules dans leur cavité hydrophobe. Elles sont utilisées comme exhausteur de goût dans l'industrie alimentaire.

2. POLYSACCHARIDES NATURELS

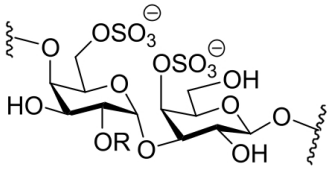
L'***amylose*** est le constituant de l'amidon, réserve de glucose chez les végétaux. Il est l'équivalent du glycogène dans le règne animal.





La ***cellulose*** est un polymère de glucose, d'origine végétale. On la retrouve dans le lin, le chanvre, le coton. Diverses applications industrielles utilisent la cellulose, par exemple dans les shampooings, comme colloïde.

L'amidon et la cellulose appartiennent à la famille des glucanes, polymères de glucose. Il existe d'autres polymères de galactose, les galactanes comme les ***carraghénanes***, extraits des algues et utilisés comme gélifiants alimentaires :

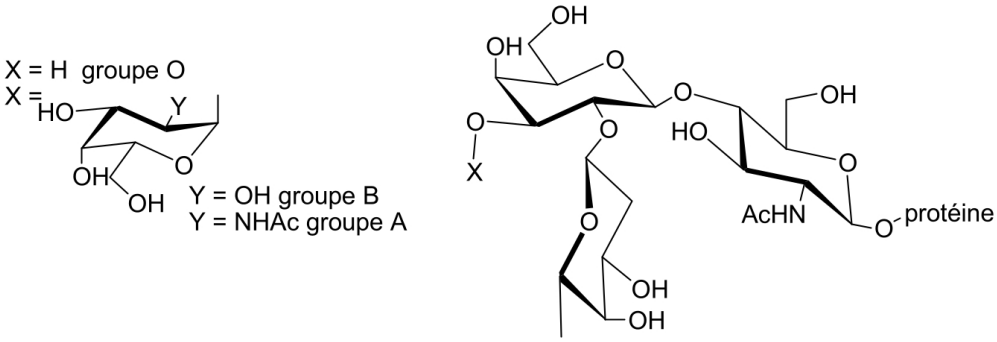


R = H μ- carraghénanes

R = $SO_3^{\ominus}$ ν- carraghénanes

3. DÉTERMINANTS SANGUINS

Les déterminants sanguins sont des tétrasaccharides qui se trouvent à la surface des hématocytes (globules rouges). Leur structure est caractéristique d'un individu et ils sont regroupés en trois catégories : A, B et O. Leur structure est la suivante :

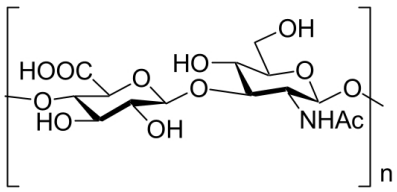


La structure du groupe O (ou « zéro » plus exactement) est un trisaccharide et correspond à la structure de base des déterminants sanguins. Lorsque X est un galactose ou une galactosamine, on définit alors les déterminants A et B.

4. LES GLYCOSAMINOGLYCANES

Il s'agit de chaînes linéaires composées de la répétition d'un disaccharide de base contenant toujours une hexosamine (glucosamine (GlcNAc) ou galactosamine (GalNAc)) et un autre sucre (acide glucuronique (GlcA), acide iduronique (IdoA) ou galactose (Gal)).

L'acide hyaluronique se trouve dans le liquide synovial et participe à l'élasticité et à la viscosité du cartilage.



56 Acides aminés

Mots clés

Acide α-aminé, chaîne latérale, projection de Fischer, série L

1. DÉFINITION

Les acides aminés, comme leur nom l'indique, sont des composés comportant à la fois une fonction acide carboxylique et une fonction amine. Ce sont les éléments constitutifs des peptides et des protéines.

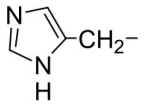
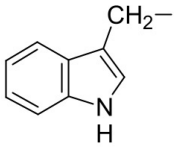
Lorsque la fonction acide carboxylique et la fonction amine sont portées par le même atome de carbone, on parle d'acide α-aminé.

La formule générale d'un acide α-aminé est la suivante : $R-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-COOH$

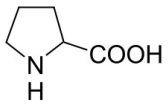
avec R la ***chaîne latérale*** de l'acide aminé.

2. ACIDES AMINÉS NATURELS

Il existe vingt acides aminés essentiels couramment rencontrés dans les protéines.

Nom	Abréviations		Chaîne latérale R
Alanine	Ala	A	CH_3–
Arginine	Arg	R	H_2N–C(=NH)–NH–CH_2–CH_2–CH_2–
Asparagine	Asn	N	H_2N–C(=O)–CH_2–
Acide aspartique	Asp	D	HOOC–CH_2–
Cystéine	Cys	C	HS–CH_2–
Glutamine	Gln	Q	H_2N–C(=O)–CH_2–CH_2–
Acide glutamique	Glu	E	HOOC–CH_2–CH_2–
Glycine	Gly	G	H
Histidine	His	H	
Isoleucine	Ile	I	CH_3–CH_2–CH(CH_3)–
Leucine	Leu	L	$(CH_3)_2$CH–CH_2–
Lysine	Lys	K	H_2N–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–
Méthionine	Met	M	CH_3–S–CH_2–CH_2–
Phénylalanine	Phe	F	C_6H_5–CH_2–
Sérine	Ser	S	HO–CH_2–
Thréonine	Thr	T	CH_3–CH(OH)–
Tryptophane	Trp	W	
Tyrosine	Tyr	Y	HO-C_6H_4-CH_2-
Valine	Val	V	$(CH_3)_2$CH-

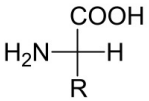
Le vingtième acide aminé est la proline (Pro, P) qui est le seul acide aminé comportant une fonction amine secondaire.



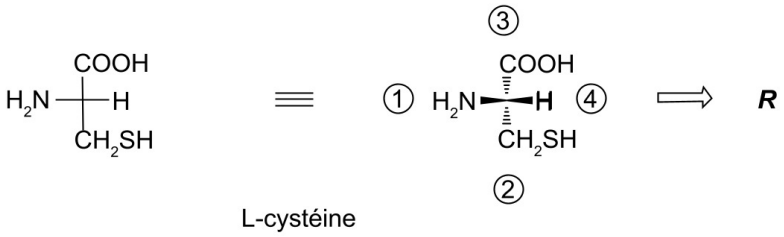
On peut classer ces acides aminés selon la nature de leur chaîne latérale R :

- acides aminés à chaîne latérale alkyle : alanine (Ala, A), isoleucine (Ile, I), leucine (Leu, L) et valine (Val, V) ;
- acides aminés à chaîne latérale aromatique : histidine (His, H), phénylalanine (Phe, F), tryptophane (Trp, W) et tyrosine (Tyr, Y) ;
- acides aminés à chaîne latérale hydroxylée : sérine (Ser, S), thréonine (Thr, T) et tyrosine (Tyr, Y) ;
- acides aminés à chaîne latérale soufrée : cystéine (Cys, C) et méthionine (Met, M) ;
- acides aminés à chaîne latérale acide carboxylique : acide aspartique (Asp, D) et acide glutamique (Glu, E) ;
- acides aminés à chaîne latérale amide : asparagine (Asn, R) et glutamine (Gln, Q) ;
- acides aminés à chaîne latérale amine : lysine (Lys, K), arginine (Arg, R), histidine (His, H) et tryptophane (Trp, W).

Tous les acides aminés, la glycine exceptée, présentent un atome de carbone asymétrique. Seul l'un des énantiomères possibles est présent dans les protéines naturelles. Il s'agit des acides aminés de la série L, c'est-à-dire avec le groupement $-NH_2$ à gauche en projection de Fischer.



Le carbone asymétrique de ces acides aminés de la série L est de configuration *S*, sauf pour la cystéine (Cys, C) qui est de configuration *R*.

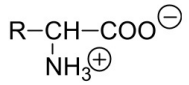


57 Propriétés des acides aminés

Mots clés

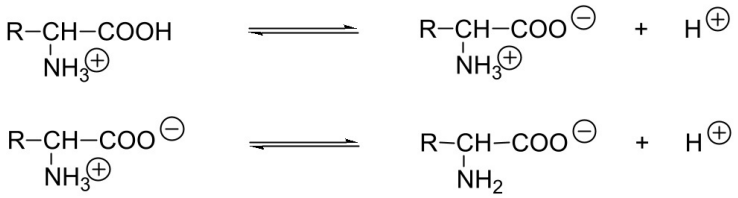
Zwitterion, point isoélectrique, électrophorèse

Comme les acides aminés comportent à la fois une fonction acide (–COOH) et une fonction basique ($-NH_2$), en solution, ils se trouvent sous une forme ionique dipolaire appelée ***zwitterion***.



Selon le pH de la solution dans laquelle il se trouve, un acide aminé peut être soit sous forme cationique, soit sous forme globalement neutre (zwitterion), soit sous forme anionique.

On peut écrire les deux équilibres acido-basiques suivants :

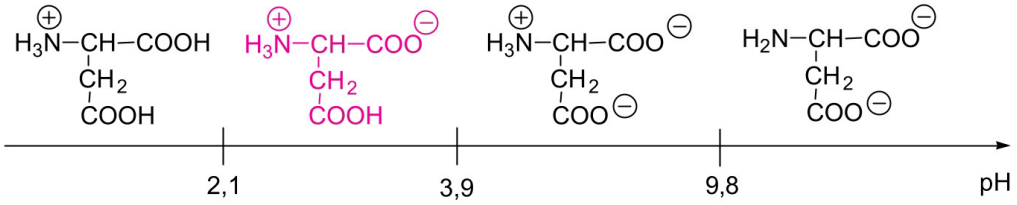


Définition

Le pH correspondant à la forme zwitterion est appelé ***pH isoélectrique*** **(pH_i ou pI)** de l'acide aminé. Le pH_i est en fait la moyenne des deux valeurs de pKa qui entourent le zwitterion. Dans le cas des acides aminés à chaîne latérale R neutre, cette valeur est la moyenne des pKa des fonctions acide carboxylique et amine.

Pour les acides aminés à chaîne latérale acide, le point isoélectrique est la moyenne des deux valeurs les plus faibles de pKa.

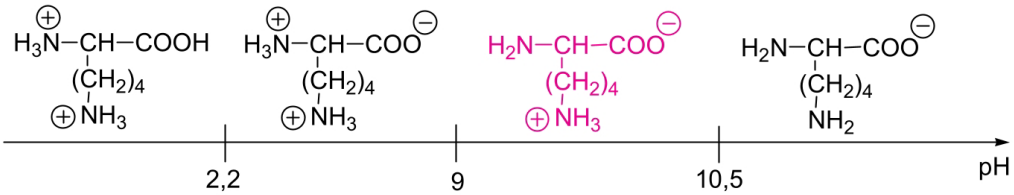
► **Exemple : Domaine de prédominance des différentes formes de l'acide aspartique en fonction du pH**



$$pH_i = \frac{2{,}1 + 3{,}9}{2} = 3.$$

Pour ceux à chaîne latérale basique, le point isoélectrique est la moyenne des deux valeurs les plus élevées de pKa.

► **Exemple : Domaine de prédominance des différentes formes de la lysine en fonction du pH**



$$pH_i = \frac{9 + 10{,}5}{2} = 9{,}8.$$

Acide aminé	pKa (acide)	pKa (amine)	pKa (R)	pHi
Ala	2,3	9,7	–	6,0
Arg	2,2	9,0	12,5	10,8
Asn	2,0	8,8	–	5,4
Asp	2,1	9,8	3,9	3,0
Cys	1,7	10,8	8,3	5,0
Gln	2,2	9,1	–	5,7
Glu	2,2	9,7	6,0	4,1
Gly	2,3	9,6	–	6,0
His	1,8	9,2	6,0	7,6
Ile	2,4	9,7	–	6,1
Leu	2,4	9,6	–	6,0
Lys	2,2	9,0	10,5	9,8
Met	2,3	9,2	–	5,8
Phe	1,8	9,1	–	5,5
Pro	2,0	10,6	–	6,3
Ser	2,2	9,2	–	5,7
Thr	2,6	10,4	–	6,5
Trp	2,4	9,4	–	5,9
Tyr	2,2	9,1	10,1	5,7
Val	2,3	9,6	–	6,0

On peut remarquer que les acides aminés naturels peuvent être classés en :

► **acides aminés neutres :** Ala, Asn, Cys, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val

► **acides aminés acides :** Asp, Glu

► **acides aminés basiques :** Arg, Lys

On peut s'appuyer sur les propriétés acides, basiques ou neutres des acides aminés pour les séparer par électrophorèse. Lorsque les acides aminés sont placés dans un champ électrique à un pH donné, ils migrent vers l'électrode de polarité opposée, les molécules neutres ne migrant pas.

Lorsque le pH de la solution est supérieur au pH_i de l'acide aminé, celui-ci migre vers l'anode.

Lorsque le pH de la solution est inférieur au pH_i de l'acide aminé, celui-ci migre vers la cathode.

Lorsque le pH de la solution est égal au pH_i de l'acide aminé, celui-ci ne migre pas.

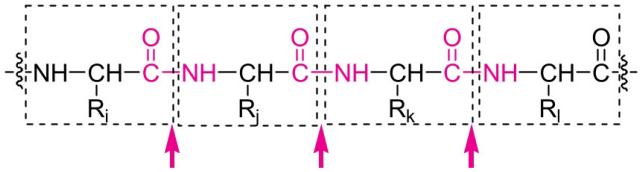
58 Peptides et protéines

Mots clés

Liaison peptidique, acide aminé *C*-terminal, acide aminé *N*-terminal, synthèse peptidique, structure primaire, secondaire, tertiaire, quaternaire

1. DÉFINITIONS

Les peptides sont des molécules obtenues lorsque des acides aminés sont liés entre eux en formant des liaisons amide entre la fonction amine d'un acide aminé et la fonction acide carboxylique d'un autre. Cette liaison est appelée ***liaison peptidique***.



Un peptide comportant deux acides aminés est un ***dipeptide*** ; lorsqu'il est composé de trois acides aminés, c'est un ***tripeptide*** et ainsi de suite. Un ***polypeptide*** est un peptide comportant un grand nombre d'acides aminés. Une ***protéine*** est un polypeptide naturel.

2. REPRÉSENTATION D'UN PEPTIDE ET SYNTHÈSE PEPTIDIQUE

Lorsque l'on représente un peptide, on commence toujours par écrire l'acide aminé *N*-terminal, puis les autres acides aminés de la séquence en terminant par l'acide aminé *C*-terminal. Ainsi dans l'angiotensine II qui est l'octapeptide représenté ci-dessous :

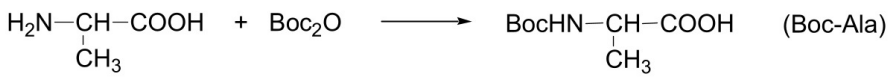
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe (ou NRVYIHPF)

l'acide aspartique est l'acide aminé *N*-terminal (présente la fonction amine libre) et la phénylalanine est l'acide aminé *C*-terminal (présente la fonction acide carboxylique libre).

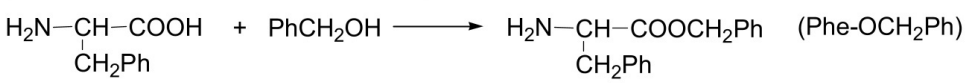
Lorsque l'on veut synthétiser un peptide, ceci se fait en couplant les acides aminés successivement les uns aux autres en formant des liaisons amide entre la fonction amine $–NH_2$ de l'un et la fonction acide carboxylique –COOH de l'autre. C'est ce que l'on appelle la ***synthèse peptidique***. Pour ce faire, il faut préalablement protéger les fonctions $–NH_2$ et –COOH que l'on ne souhaite pas faire réagir entre elles (Fiche 49).

Ainsi pour obtenir le dipeptide Ala-Phe, on doit protéger la fonction $–NH_2$ de Ala et la fonction –COOH de Phe, puis réaliser le couplage entre les deux fonctions libres. Ce couplage est généralement réalisé en présence d'un agent de couplage, le DCC (dicyclohexylcarbodiimide). En fin de couplage, on déprotège les fonctions *N*- et *C*-terminales.

protection de la fonction amine de Ala :

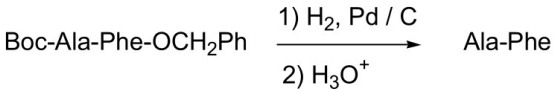


protection de la fonction acide carboxylique de Phe :



couplage à l'aide de DCC :

déprotection :



Par contre pour obtenir le dipeptide Phe-Ala, on doit protéger la fonction $-NH_2$ de Phe et la fonction –COOH de Ala avant de réaliser le couplage peptidique.

3. STRUCTURE DES PROTÉINES

Les protéines sont de grosses molécules et pour les caractériser, on évoque quatre niveaux de structures.

► La structure primaire

Il s'agit de la séquence des acides aminés.

► La structure secondaire

Il s'agit de l'orientation des segments du squelette du peptide (ex. hélice α, feuillet β).

► La structure tertiaire

Il s'agit de la façon dont la molécule s'enroule sur elle-même pour prendre une forme tridimensionnelle.

► La structure quaternaire

Il s'agit de la façon dont plusieurs protéines se rassemblent pour donner un agrégat.

4. RÔLE ET CLASSIFICATION DES PROTÉINES

Les protéines jouent différents rôles biologiques. Ce sont des *enzymes* et agissent comme catalyseurs de réactions chimiques dans l'organisme, des *hormones* et régulent des processus biologiques (ex. l'insuline), des *anticorps* et combattent des infections. Il existe également des *protéines structurales* comme la kératine ou le collagène qui forment la structure d'un organisme ou des *protéines de transport* comme l'hémoglobine qui transporte l'oxygène dans l'organisme.

Les protéines peuvent être classées en *protéines simples* qui, par hydrolyse, ne conduisent qu'à des acides aminés ou en *protéines conjuguées* (glycoprotéines, lipoprotéines, métalloprotéines…) qui fournissent d'autres composés en plus des acides aminés lors de leur hydrolyse. D'autre part, selon leur forme tridimensionnelle, les protéines peuvent être classées en *protéines fibreuses* (ex. kératine, collagène) et *protéines globulaires* (ex. hémoglobine, insuline).

59 Lipides

Mots clés

Amphiphile, surfactant, chaîne grasse, micelle

Les lipides constituent l'une des grandes classes de produits naturels. Ils assurent, par exemple, la structure des membranes cellulaires.

1. DÉFINITION

Les lipides correspondent à un ensemble hétérogène de composés, selon leur squelette carboné. Plusieurs classes de composés sont regroupées dans cette famille comme les acides gras, les acylglycérols, les sphingolipides, les phosphoglycérides…

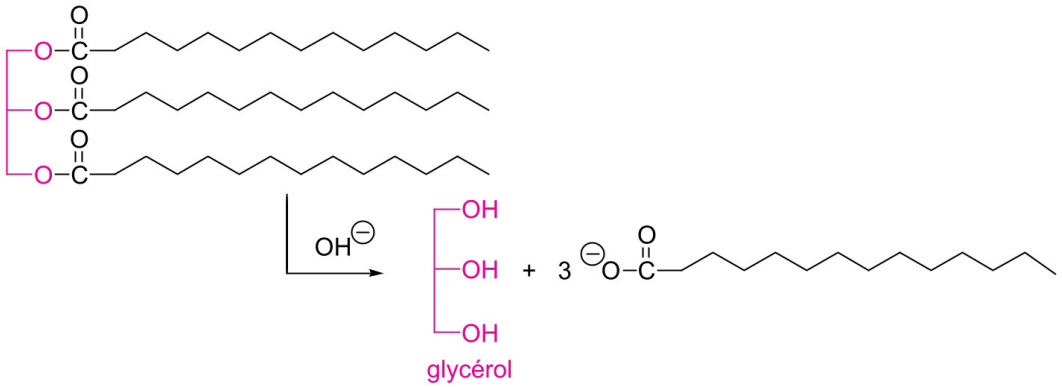
2. LES ACIDES GRAS

Les acides gras sont des acides carboxyliques R–COOH possédant une longue chaîne carbonée qui leur confère des propriétés physico-chimiques particulières. La nature de la chaîne carbonée R peut varier aussi, soit par sa longueur, soit par la présence d'insaturations :

R	Nom	Nombre de carbones	Structure de R
Chaîne saturée	Laurique	12	$-CH_2-(CH_2)_9-CH_3$
	Myristique	14	$-CH_2-(CH_2)_{11}-CH_3$
	Palmitique	16	$-CH_2-(CH_2)_{13}-CH_3$
	Stéarique	18	$-CH_2-(CH_2)_{15}-CH_3$
Chaîne insaturée	Oléïque	18	$-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$
	Linoléïque	18	$-(CH_2)_7-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-CH_3$
	Linolénique	18	$-(CH_2)_7-(CH=CH-CH_2)_3-CH_3$

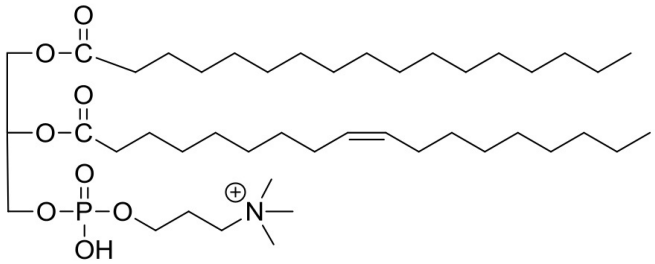
3. LES ACYLGLYCÉROLS

Les huiles et les graisses sont des lipides constitués de glycérol. Selon qu'une, deux ou les trois fonctions alcools du glycérol sont estérifiées, on parle de mono, di ou triglycérides. En milieu basique, ils subissent une réaction de saponification, libérant le glycérol et trois équivalents d'acides gras :



4. LES PHOSPHOGLYCÉRIDES

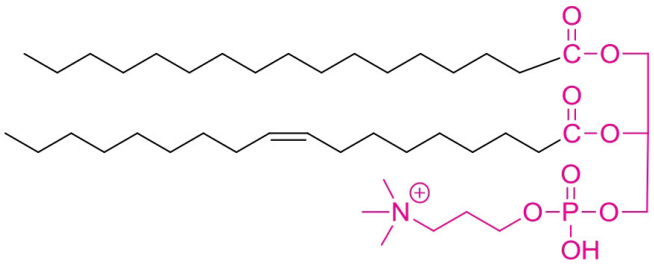
Ce sont les constituants des membranes cellulaires. Leur structure est proche de celle des acylglycérides mais ils possèdent un groupement phosphate supplémentaire comme dans la lécithine :



Lécithine
(additif alimentaire)

5. PROPRIÉTÉS

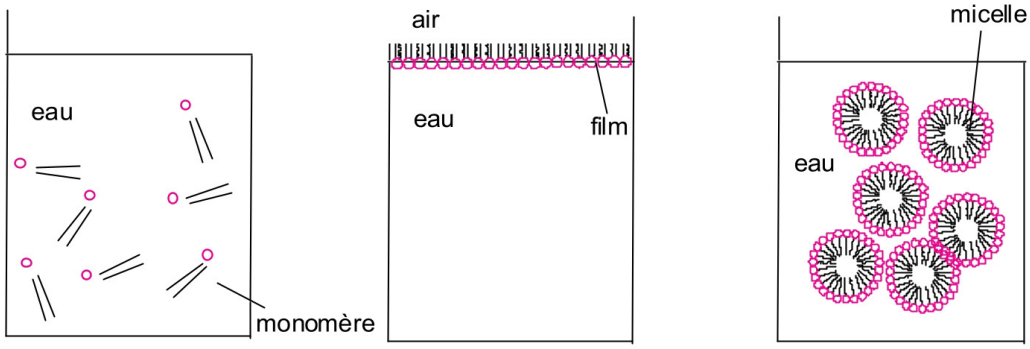
Les savons sont des acides gras (longue chaîne) issus de la saponification des graisses. Ce sont des amphiphiles, à la fois polaires par l'acide carboxylique ou la partie glycérol et apolaires par leurs longues chaînes carbonées :



partie polaire : hydrophile

partie apolaire : hydrophobe

En solution, les acides gras s'organisent pour réduire les interactions défavorables avec l'eau, en formant un film à la surface de l'eau puis en formant des structures appelées micelles. Les chaînes carbonées sont orientées à l'intérieur de la structure, alors que les fonctions carboxylates entrent en interaction avec l'eau. L'intérieur de la micelle est lipophile alors que l'extérieur est hydrophile. Les salissures établissent des interactions favorables avec les chaînes carbonées et se trouvent donc emprisonnées à l'intérieur.



Faible concentration — **Concentration plus élevée** — **Forte concentration**

60 Acides nucléiques

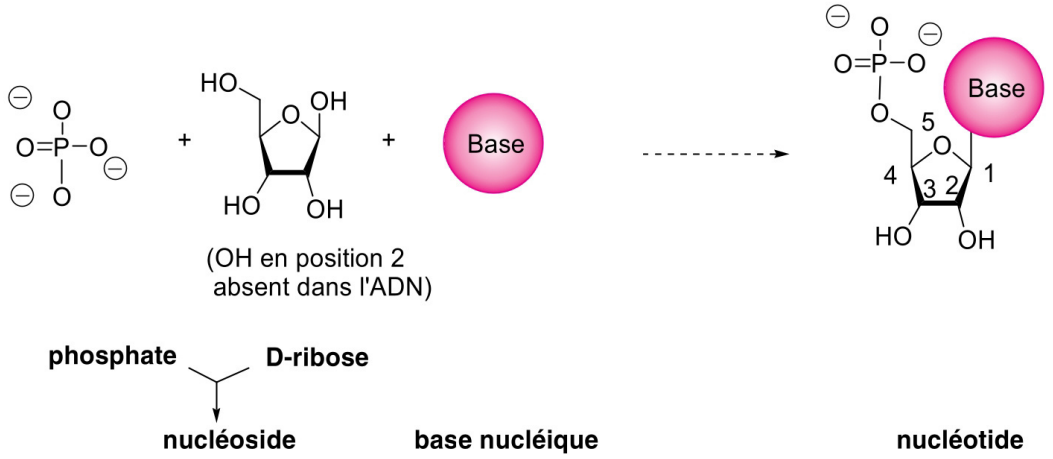
Mots clés

Nucléoside, nucléotide, base purique, pyrimidique

Les acides nucléiques (ADN et ARN) constituent une des grandes classes de molécules du vivant. Ils sont le support de l'information génétique et de l'hérédité.

1. DÉFINITIONS

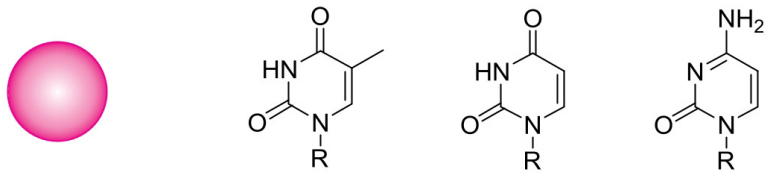
Tout comme les polysaccharides et les protéines, les acides nucléiques sont constitués d'unités élémentaires, les ***nucléotides***. Il s'agit de ***nucléosides*** phosphorylés, les nucléosides étant, d'un point de vue structural, un D-ribose lié à une ***base purique*** ou ***pyrimidique***.



Définissons tout d'abord le ribose. C'est un pentose de série D (Fiche 53) cyclisé sous forme de furanose. Dans l'ADN (acide désoxyribonucléique), le ribose se trouve désoxygéné sur le carbone 2.

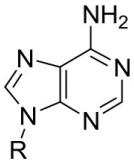
Les bases nucléiques possèdent deux types de structure, soit pyrimidique soit purique. Elles sont le plus fréquemment au nombre de cinq :

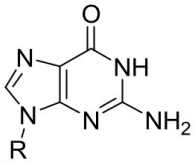
► Bases pyrimidiques



Base	R = H	Thymine	Uracile	Cytosine
Nucléoside	R = sucre	Thymidine (T)	Uridine (U)	Cytidine (C)

► **Bases puriques**

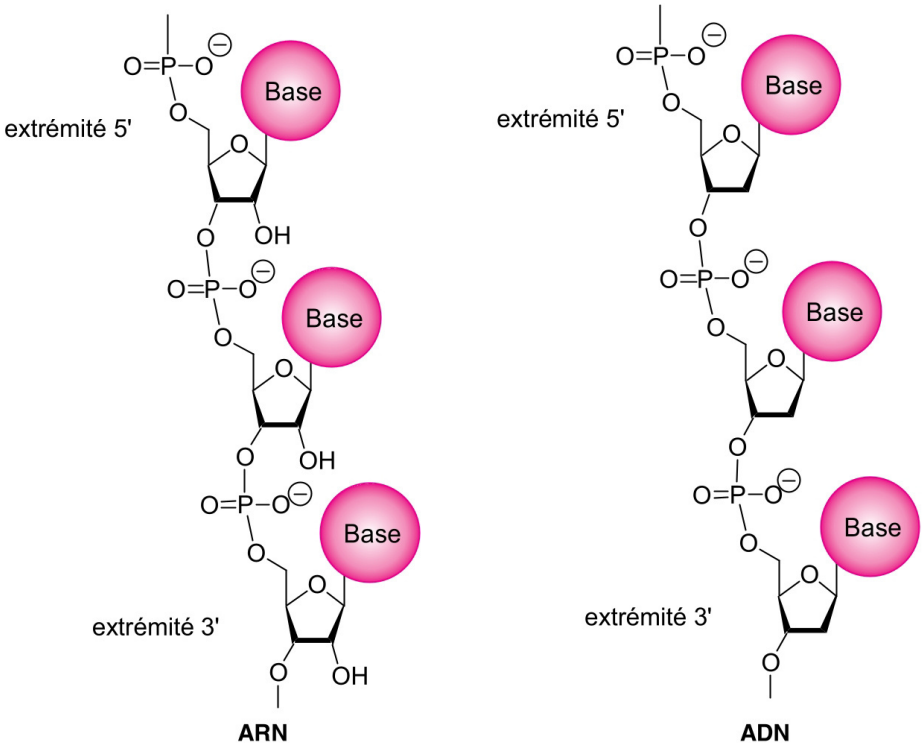




Base	R = H	Adénine	Guanine
Nucléoside	R = sucre	Adénosine (A)	Guanosine (G)

2. STRUCTURE PRIMAIRE

Les acides nucléiques sont constitués d'entités nucléotidiques enchaînées les unes aux autres par les positions 3' et 5' du ribose. Cette polymérisation conduit à ce que l'on appelle un ***brin*** :



Dans l'ADN, on retrouve les bases ATGC alors que dans l'ARN, on trouve AUGC (l'uracile remplace la thymine). De plus, deux brins s'apparient par complémentarité des bases, liées par liaisons hydrogène. Ceci entraîne une déformation de la structure spatiale des brins, avec la formation d'une double hélice (Fiche 61).

61 ADN

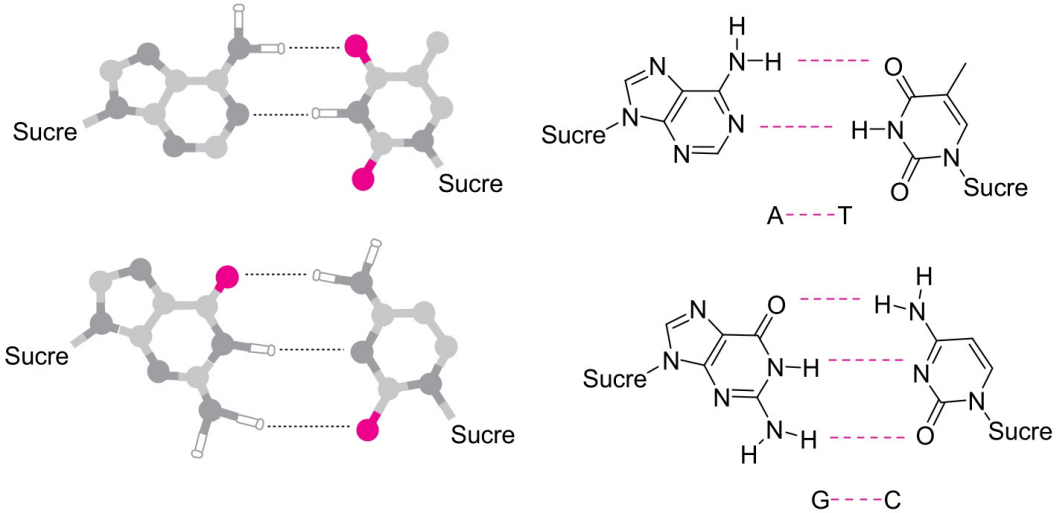
Mots clés

Appariement, complémentarité, structure en hélice

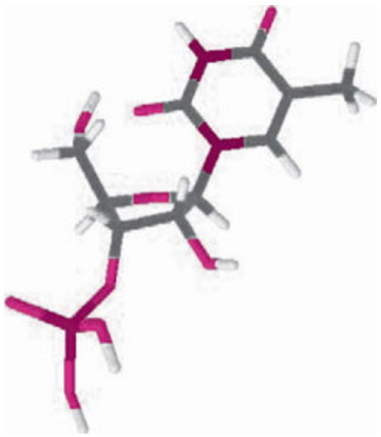
L'enchaînement de nucléotides constitue un brin, qui s'associe avec un autre par liaisons hydrogène. Ceci entraîne une conformation en hélice, caractéristique de l'ADN. Ce polymère naturel présente une longueur de l'ordre de deux mètres (!) lorsqu'il est déplié (la taille d'une cellule est de l'ordre du 1/100 mm).

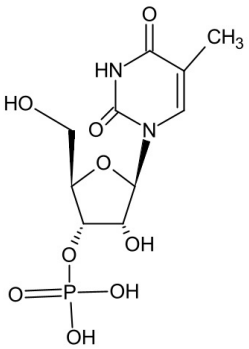
1. STRUCTURE BIDIMENSIONNELLE

Les nucléotides interagissent entre eux par des liaisons hydrogène, mais pas de manière aléatoire. En effet, la thymidine « s'apparie » exclusivement avec l'adénosine alors que la cytidine s'apparie avec la guanosine. « S'apparier » correspond, en fait, à l'établissement de liaisons hydrogène entre les bases, dites complémentaires :



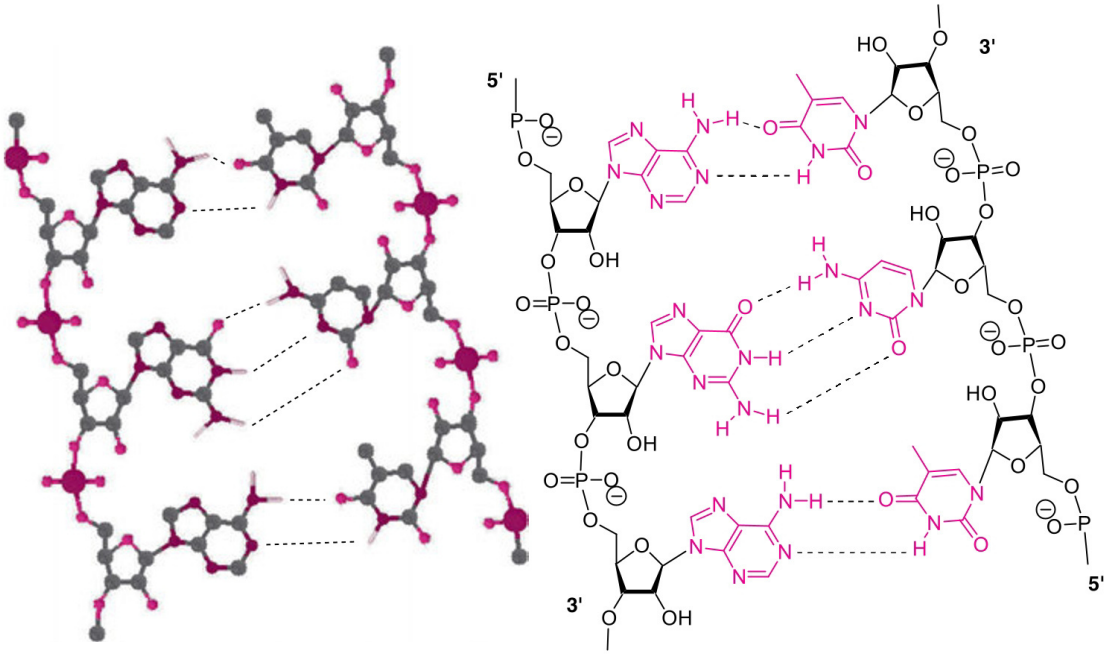
De plus, la structure dans l'espace des nucléotides révèle une orientation perpendiculaire du cycle du sucre et de la base, ce qui confère au brin une rotation :





2. STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE

Lorsque les deux brins se rapprochent avec des orientations inverses, s'établissent les liaisons hydrogène : deux entre l'adénosine et la thymidine et trois entre la guanosine et la cytidine.



La structure de l'ADN présente une complexité accrue par une organisation spatiale de la double hélice sous forme d'enroulements.

La structure de l'ADN a été découverte en 1953 par une équipe de chercheurs (Watson et Crick) par des analyses aux rayons X et leur a valu le prix Nobel en 1962. Avec environ trois milliards de bases, l'ADN est le support de l'hérédité, de la transmission génétique impliquant des processus biologiques comme la transcription et la traduction.

62 Chimie organique expérimentale

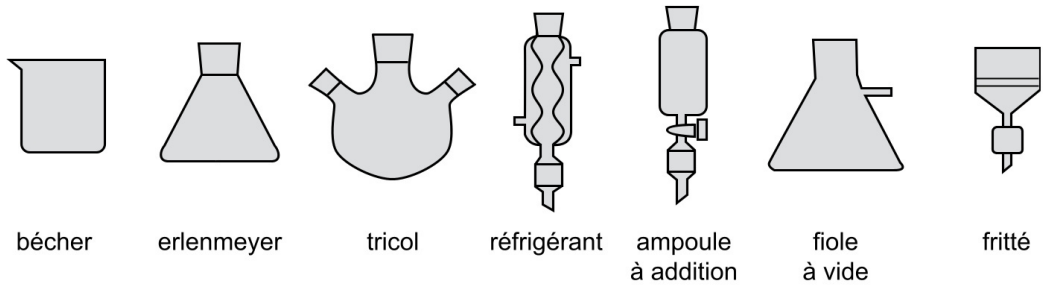
Mots clés

Stœchiométrie, équivalence, verrerie

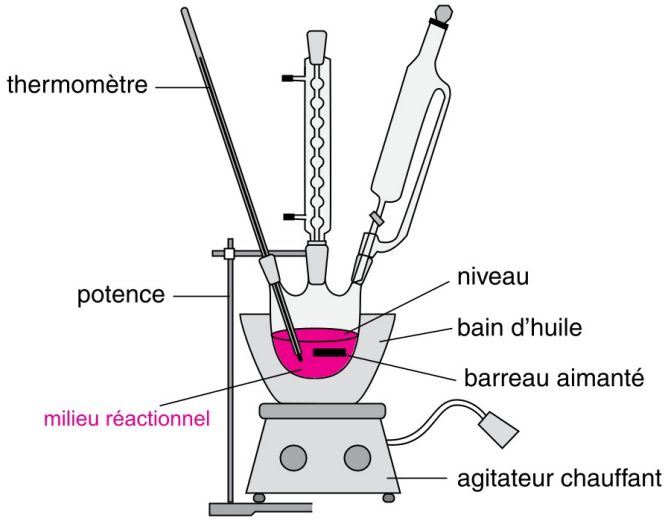
La chimie est une science expérimentale, même si elle nécessite toutes les connaissances que nous avons décrites dans ce livre. Cela implique d'apprendre à mettre en œuvre une réaction chimique et le matériel utilisé.

1. VERRERIE

Voici quelques éléments de verrerie de base, nécessaires aux manipulations.



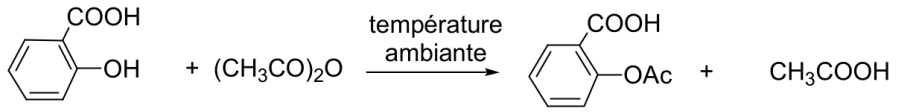
Ci-dessous est représenté un montage utilisé en chimie organique. Le milieu réactionnel, placé dans un tricol, est agité à l'aide d'un barreau aimanté pour éviter des surchauffes locales. Le tricol est surmonté d'un thermomètre pour contrôler la température, d'un réfrigérant pour condenser les vapeurs de solvant et d'une ampoule à addition pour ajouter un réactif.



2. MANIPULATION

L'expérimentateur doit, en premier lieu, considérer l'équation de la réaction. Celle-ci nous renseigne sur les réactifs utilisés et les conditions opératoires. La quantité des réactifs, la température, et d'autres facteurs comme le fait de travailler sous atmosphère inerte doivent y être précisés.

L'expérimentateur fait le bilan des quantités, nombre de moles et équivalents des réactifs utilisés. Le nombre d'équivalents est défini par le rapport du nombre de moles des réactifs sur le nombre de moles du réactif en défaut (sauf catalyseurs). On y fait apparaître aussi le nombre de moles et la masse attendue de produit comme par exemple dans la réaction suivante :



acide salicylique	anhydride acétique	acide acétylsalicylique	acide acétique
M = 138 g.mol^{-1}	M = 102 g.mol^{-1}	M = 180 g.mol^{-1}	
n = 0,5 mole	n = 0,52 mole	n = 0,5 moles	
m = 69 g	m = 53 g	$m_{théorique}$ = 90 g	
	1,04 éq.		

Puis, selon un protocole opératoire, la manipulation est mise en œuvre. Il est important de respecter les temps, la verrerie, l'ordre d'addition des réactifs et le solvant (composé inerte dans la réaction et qui sert à diluer le milieu réactionnel).

3. TRAITEMENT D'UNE RÉACTION

Lorsque la réaction est terminée, l'opération suivante consiste en une purification du milieu réactionnel.

Après hydrolyse, on effectue, à l'aide d'une ampoule à décanter :

- des ***lavages*** : pour éliminer des sels ou toute substance soluble dans une autre phase. Par exemple, à la fin de la réaction en milieu organique, des sels peuvent être éliminés en ajoutant de l'eau dans l'ampoule à décanter. Après décantation, la phase aqueuse (avec les sels) est éliminée ;
- des ***extractions*** : il s'agit dans ce cas, de faire passer le produit d'une phase à une autre avec le moins d'impuretés possible ;
- des ***neutralisations*** : afin de laver la phase organique par une solution aqueuse acide ou basique pour atteindre un pH neutre.

Généralement, le produit est récupéré à la fin de ces opérations, en solution organique. Celle-ci est séchée pour éliminer de l'eau solubilisée. Le desséchant est éliminé par filtration. Enfin, le produit est concentré en évaporant le solvant organique à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le principe est le suivant : le produit en solution est placé dans un ballon que l'on adapte à l'évaporateur. Le tout est mis sous pression réduite afin de faciliter la distillation du solvant. Le produit est concentré et récupéré dans le ballon d'évaporation.

4. DÉFINITIONS

Solvant : composé utilisé pour diluer un milieu réactionnel et éviter une réactivité trop grande des réactifs. Il est inerte au cours de la réaction. Il est choisi en fonction de ses propriétés, de la réaction et des réactifs.

Catalyseur : composé utilisé en faible quantité et régénéré en fin de réaction. Son rôle est d'augmenter la réactivité des réactifs.

Reflux : ébullition du solvant. Il s'observe lorsque des vapeurs de solvant se condensent dans le réfrigérant et qu'un goutte-à-goutte régulier s'est installé. La chaleur est utilisée pour activer la réaction.

63 Sécurité

Mots clés

Interdits et obligations, déchets, pictogrammes

La chimie est une science expérimentale qui peut s'avérer dangereuse sans quelques précautions et règles à suivre.

1. FICHES DE SÉCURITÉ

Les fiches de sécurité des produits comprennent toutes les données physico-chimiques et toxicologiques du composé :

- l'identification du composé et les dangers associés ;
- les précautions de stockage et de manipulation ;
- sa stabilité à l'air et à l'eau ;
- les informations réglementaires pour son transport ;
- les informations toxicologiques ;
- les moyens à mettre en œuvre en cas de feu ou de dispersion.

Ces fiches sont consultables dans les laboratoires ou sur différents sites internet comme *http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/french.html.*

2. DÉCHETS CHIMIQUES

Les déchets occasionnés par une réaction chimique peuvent être classés en cinq catégories :

- les déchets chimiques non toxiques : qui seront éliminés dans l'évier après avoir vérifié la neutralité du pH ;
- les déchets acido-basiques : ce sont des solutions aqueuses, éliminées à l'égout après neutralisation ou stockage dans des bidons blancs ;
- les déchets métalliques, qui sont placés dans des bidons bleus avant un traitement par précipitation ;
- les oxydants (bidons jaunes), éliminés par réduction ;
- les déchets inorganiques autres : fluorures, cyanures, mercure, argent.

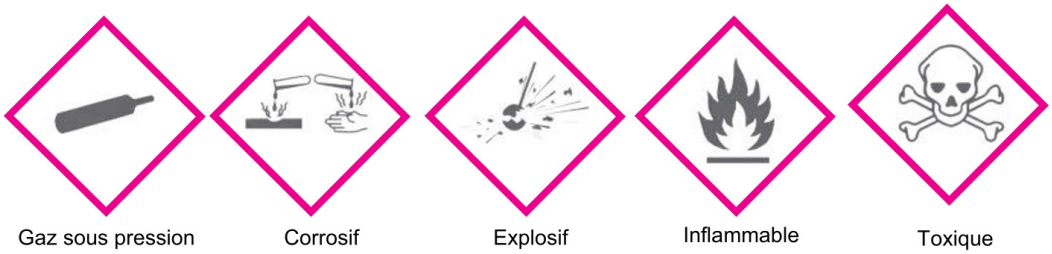
3. QUELQUES RÈGLES

La présence dans un laboratoire nécessite quelques obligations, comme le port de la blouse, de lunettes de protection, de gants, d'un masque (occasionnellement), d'attacher ses cheveux, se laver les mains mais aussi des interdictions : fumer, boire, manger, travailler seul, porter des vêtements inadaptés, courir, être distrait, pipetter à la bouche, encombrer les allées et la paillasse…

Toutefois, si un problème survient, des extincteurs se trouvent dans les laboratoires ainsi que du sable, une douche, un lave-œil, une pharmacie. Remarquez leur présence en entrant dans le laboratoire.

4. PICTOGRAMMES

Voici quelques pictogrammes que vous pourrez trouver sur les produits utilisés lors des manipulations :



Inflammable : Il faut les écarter de sources de chaleur (flamme, étincelle).

Toxique : Il faut éviter tout contact avec la peau et les yeux, il ne faut pas respirer les vapeurs (travailler obligatoirement sous hotte aspirante).

Corrosif : (acides ou bases concentrées) Éviter tout contact avec la peau et les yeux. Porter une blouse et utiliser des gants.

5. DONNÉES TECHNIQUES

À travers les fiches techniques, on trouve quelques données intéressantes, qu'il nous semble utile de redéfinir :

C.I. 50 : **concentration inhibitrice** pour laquelle la substance chimique immobilise 50 % de la population animale en 24 heures.

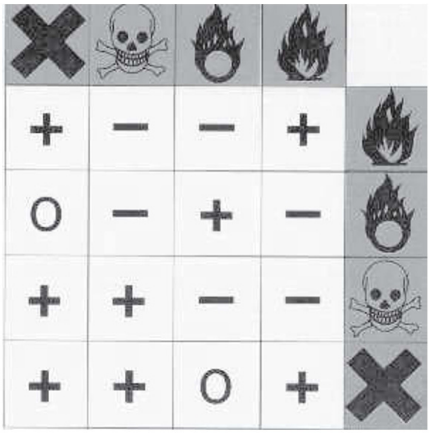
C.L. 50 : **concentration létale** pour laquelle la substance chimique tue 50 % de la population animale en 24 heures de contact

P.E. : **point éclair**, température de déflagration de vapeurs au contact d'une flamme.

Température d'auto-inflammation : inflammation spontanée de vapeurs.

6. RÈGLES DE STOCKAGE

Lorsque vous avez à stocker un composé, vérifiez son point d'ébullition et son instabilité. Un stockage au réfrigérateur peut être nécessaire. D'autre part, veillez à ne pas stocker des composés incompatibles :



– : ne doivent pas être stockés ensemble

O : ne peuvent être stockés ensemble que si certaines dispositions particulières sont appliquées

+ : peuvent être stockés ensemble.

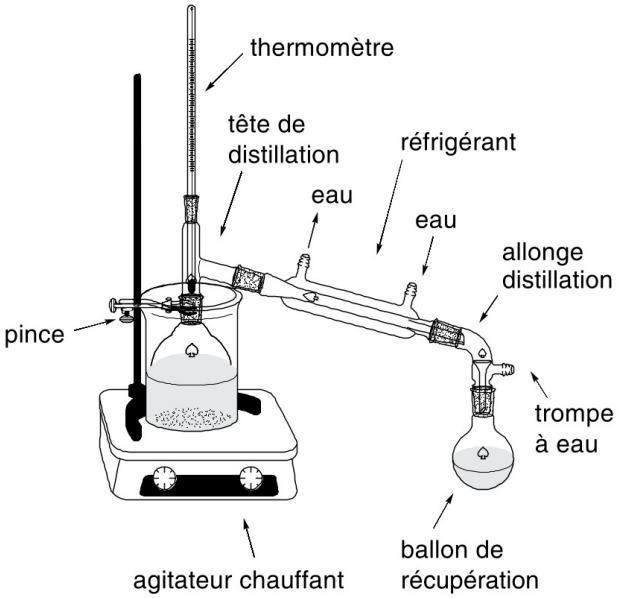
64 Purification

Mots clés

Distillation, chromatographie, recristallisation, sublimation

Les produits, en fin de réaction, nécessitent une purification. La méthode de purification utilisée dépend de l'état du composé organique et de la quantité de produit dont on dispose.

1. DISTILLATION FRACTIONNÉE

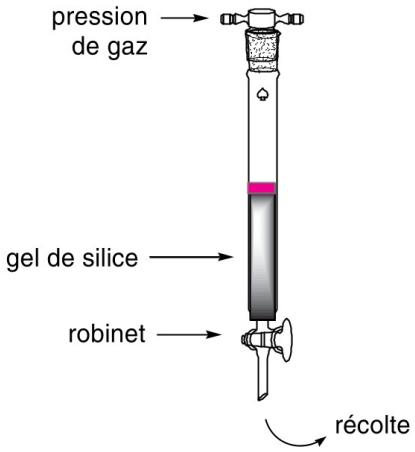


C'est une technique basée sur des différences de volatilité d'un mélange de produits. Admettons un mélange de deux composés **A** et **B** avec des points d'ébullition respectifs $\mathbf{T_A}$ de 80 °C et $\mathbf{T_B}$ de 110 °C. Le mélange est placé sous agitation dans un montage comme ci-contre et chauffé à une température de 90 °C. Seul le composé **A** atteint l'ébullition et se condense dans le ballon de récupération. Puis, en augmentant la température au-dessus de 110 °C, le composé **B** sera collecté.

Très souvent, le point d'ébullition du composé à distiller est élevé et dans ce cas, la distillation nécessite des températures élevées avec le risque de dégradation. Pour éviter cela, le point d'ébullition est abaissé en travaillant à pression réduite. Ceci s'effectue en utilisant une trompe à eau ou une pompe à vide.

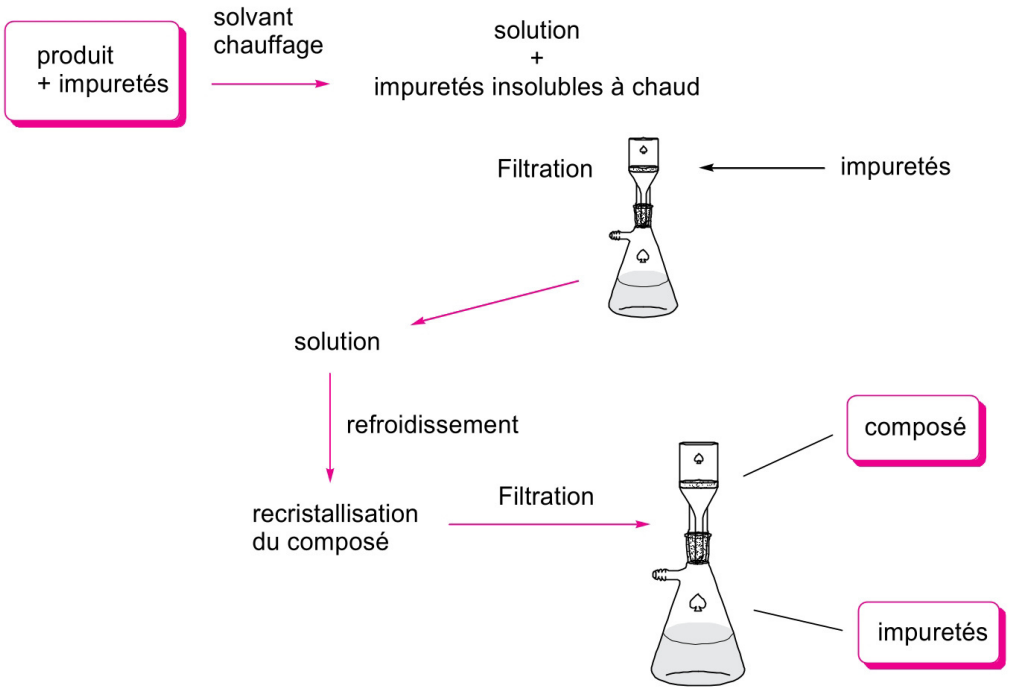
2. CHROMATOGRAPHIE PRÉPARATIVE

La chromatographie préparative est une technique qui permet de séparer les constituants d'un mélange. Le principe en est le suivant : le mélange est déposé sur un gel de silice. Puis il est « élué » c'est-à-dire entraîné par un solvant (éluant). Chaque constituant établit des interactions faibles avec la silice et l'éluant de sorte que les constituants du mélange se séparent sur la colonne selon leurs interactions avec la silice et l'éluant. Il suffit ainsi de récupérer les constituants dans des récipients différents, les produits les moins polaires étant moins retenus sur la silice.



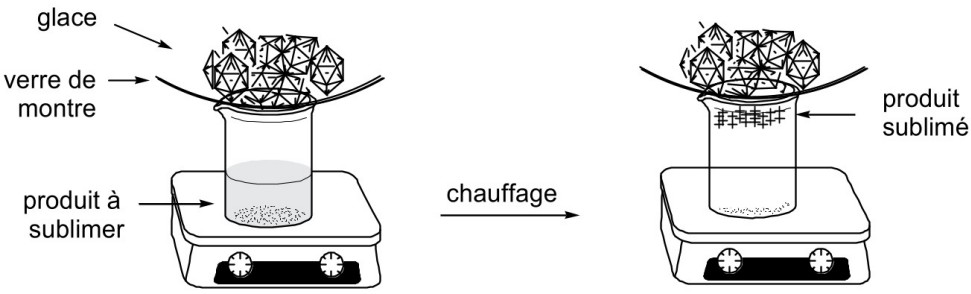
3. RECRISTALLISATION

La recristallisation est la technique de choix lorsqu'il s'agit de purifier un composé cristallin. Cette technique est basée sur des différences de solubilité du produit et d'impuretés, à différentes températures. Plus précisément, le composé à purifier est solubilisé dans un solvant à chaud (reflux). Les impuretés insolubles sont filtrées et éliminées ainsi. Lors du refroidissement de la solution, la solubilité du composé baisse, de sorte qu'il recristallise. Il est alors récupéré par filtration. Ainsi, on élimine des impuretés solubles à froid dans le solvant.



4. SUBLIMATION

La sublimation est une technique de purification appliquée aux composés cristallins qui possèdent un point de sublimation bas (il s'agit du passage de l'état solide à l'état gazeux). Le principe en est le suivant : on place le composé à purifier dans un cristallisoir surmonté d'un verre de montre. Celui-ci est rempli de glace pilée. Le cristallisoir est chauffé et lorsque la température est supérieure au point de sublimation du composé, celui-ci se vaporise et se condense sous le verre de montre. Les impuretés, elles, restent au fond du cristallisoir. Il suffit ensuite de gratter le verre de montre pour récupérer le composé purifié.



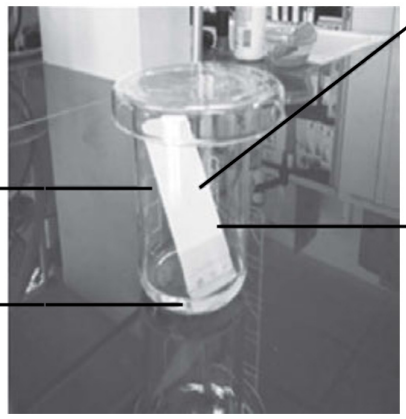
65 Analyse

Mots clés

Polarimètre, pouvoir rotatoire, point de fusion, ccm

1. LA CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE (CCM)

La chromatographie sur couche mince est une méthode simple et efficace pour suivre l'avancement d'une réaction. Le principe est celui de toute chromatographie. On dépose sur une plaque recouverte de silice et à l'aide d'un capillaire, une aliquote du milieu réactionnel. De la même manière, on dépose les références. La plaque est trempée dans un mélange de solvants (l'éluant). Celui-ci monte par capillarité le long de la plaque, entraînant plus ou moins les produits, retenus en partie par la silice polaire. Plus un composé est polaire, plus il est retenu par la silice et moins il migre. Ainsi, les mélanges réactionnels présentent plusieurs « taches » après révélation (mise en évidence des taches par des révélateurs spécifiques). Par comparaison avec les références, on détermine l'avancement de la réaction (disparition du réactif) et la qualité de la réaction (nombre de produits formés).



2. LE POUVOIR ROTATOIRE

Lorsque la manipulation est terminée, une étape de caractérisation des produits est nécessaire. Différentes techniques d'identification sont utilisées comme les techniques spectroscopiques (IR, UV et RMN). Toutefois, lorsque le produit présente une chiralité, on détermine son pouvoir rotatoire spécifique, sa capacité à faire tourner la lumière polarisée. En effet, c'est une propriété spécifique des molécules chirales (Fiche 11). La détermination du pouvoir rotatoire s'effectue à l'aide d'un polarimètre. Le principe est le suivant. On prépare une solution du produit dans un solvant, solution introduite dans une cuve que l'on place dans le polarimètre. La lumière qui traverse l'échantillon est déviée d'un angle que l'on appelle $\alpha_{lu.}$ Le pouvoir rotatoire spécifique est défini comme :

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha_{lu}}{l \cdot c}$$

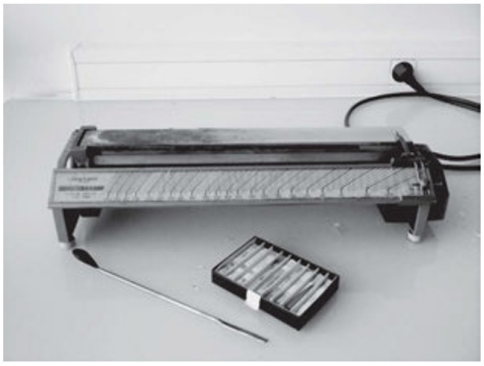
avec $[\alpha]_D$: pouvoir rotatoire spécifique
α_{lu} : angle lu
l : longueur de la cuve (en dm)
C : concentration de l'échantillon (en $g \cdot mL^{-1}$)

3. LE POINT DE FUSION

Le point de fusion est caractéristique d'un produit cristallin et de sa pureté, les impuretés abaissant le point de fusion. Plusieurs types d'appareils permettent de déterminer le point de fusion comme le banc de Köfler. Il s'agit d'une plaque de métal chauffée selon un gradient de température. En étalant le produit sur la plaque, on observe la fusion du produit à un endroit donné. Un étalonnage et une graduation permettent d'obtenir la température de fusion.

On peut aussi utiliser un appareil à immersion, qui possède un bain d'huile chauffé. On introduit au préalable un capillaire du produit et on observe avec une loupe, la fusion du produit durant l'élévation de la température. Celle-ci est donnée par un thermomètre plongé dans le bain.

point de fusion à immersion



banc de Köfler

66 Spectroscopie

Mots clés

Excitation, niveau d'énergie, retour à l'équilibre

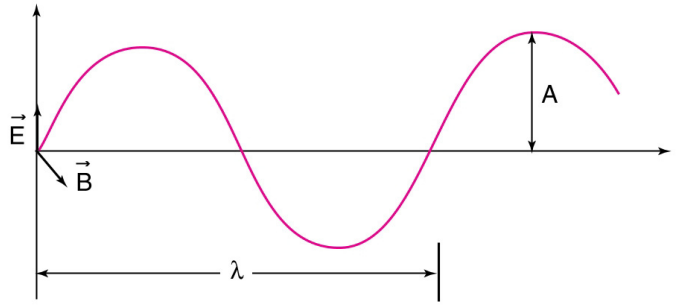
L'identification des molécules est une chose importante pour l'extraction à partir de plantes ou d'animaux, de nouvelles molécules susceptibles d'avoir des propriétés médicinales (principale source de la pharmacopée), mais aussi dans le domaine de l'environnement où, pour contrôler, il faut pouvoir déterminer (et quantifier) les polluants organiques, en archéologie pour déterminer les produits utilisés, dans le contrôle du dopage, dans la médecine (élimination des molécules dans les urines…).

1. LES DIFFÉRENTES MÉTHODES D'ANALYSE STRUCTURALE

Plusieurs méthodes permettent d'accéder à la structure des molécules complètement ou partiellement. Les plus efficaces sont des méthodes de diffraction : diffraction des neutrons, électronique ou diffraction des rayons X. Mais les spectroscopies infrarouge, ultraviolette et la résonance magnétique nucléaire sont moins onéreuses. Le principe des méthodes spectroscopiques est l'absorption d'énergie apportée par une onde électromagnétique, absorption qui conduit à des vibrations (spectroscopie vibrationnelle : IR), à des excitations d'électrons (spectroscopie électronique : UV), à des changements de l'état de spin des noyaux (spectroscopie de résonance magnétique nucléaire : RMN).

2. COMMENT L'ÉNERGIE EST-ELLE APPORTÉE ?

Elle est apportée par une onde électromagnétique, la lumière par exemple.



onde électromagnétique

Une onde électromagnétique est une irradiation qui se propage dans l'espace sous forme d'une sinusoïde. On définit sa longueur d'onde λ et sa fréquence ν, l'amplitude A et sa vitesse *c*.

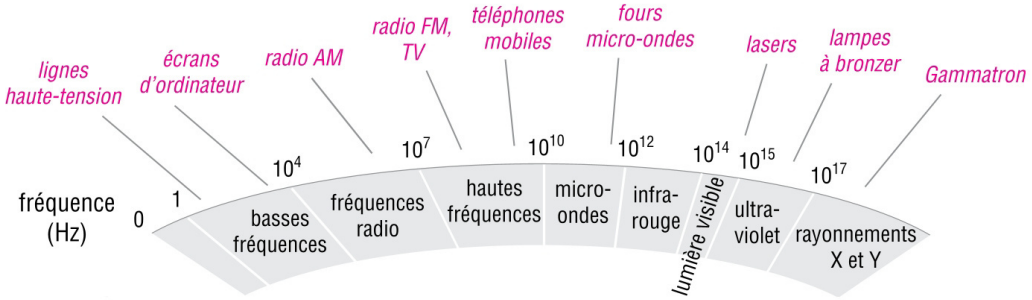
Ces grandeurs sont reliées entre elles par la relation :

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda$$

h constante de Planck $h = 6{,}624 \cdot 10^{-34}$ J·s

c est la célérité $c = 2{,}998 \cdot 10^{8}$ m·s^{-1}

L'énergie de l'onde dépend donc de la longueur d'onde. On définit ainsi le spectre électromagnétique, c'est-à-dire l'ensemble des longueurs d'onde. Celles-ci se trouvent dans des régions identifiées, en fonction de l'énergie associée : IR, rayons X…



Les méthodes spectroscopiques font intervenir des énergies allant des ondes radios à l'UV pour les plus énergétiques, ce qui correspond à des énergies de 100, 10 et 10^{-6} kcal·mol^{-1} pour la RMN.

3. DÉTERMINATION DE STRUCTURE

Si l'IR et l'UV renseignent sur la présence de certains groupes d'atomes et de fonctions chimiques, elles ne permettent pas d'accéder à la structure moléculaire, ce qui n'est pas le cas de la spectrométrie de masse non plus. Par contre, la RMN le permet, en donnant accès à :

- l'environnement électronique d'un noyau (atome) : on pourra savoir si tel H se trouve à proximité d'une double liaison, d'un hétéroatome O, N, P ;
- à son environnement spatial : tel hydrogène se trouve proche dans l'espace de tel autre ou tel hydrogène présente deux hydrogènes voisins (couplage).

Ainsi, on pourra accéder à la stéréochimie de molécules simples (diastéréoisomérie), à l'organisation spatiale de grosses molécules (repliement des protéines).

Toutes ces méthodes spectroscopiques apportent des informations sur la structure des composés, de façon complémentaire.

67 Spectroscopie infrarouge

Mots clés

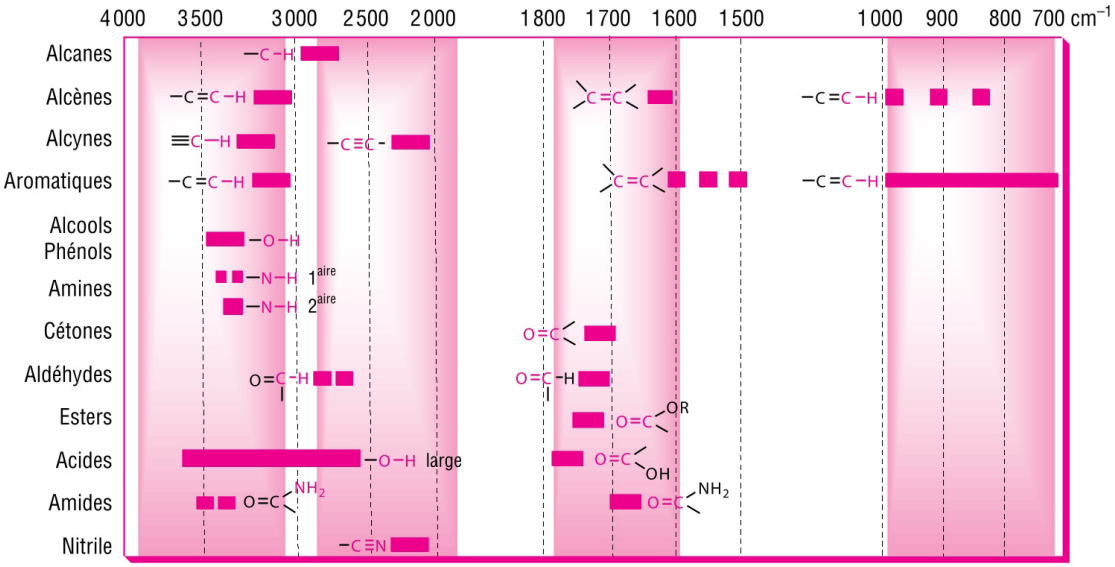
Identification de fonction, excitation de liaison, analyse

La spectroscopie infrarouge IR est une méthode analytique utilisée en chimie organique pour l'identification des molécules et plus précisément, de leurs fonctions chimiques.

1. GÉNÉRALITÉS

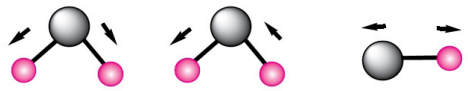
L'énergie apportée par l'onde électromagnétique permet le passage de la molécule, d'un état stable à un état excité. Lorsque l'énergie apportée correspond à l'énergie nécessaire au passage à l'état excité, la longueur d'onde est absorbée (quantification). Seules ces longueurs d'onde sont absorbées, les autres sont transmises ou ne sont pas retenues.

Il se trouve que l'énergie absorbée est corrélée à l'énergie de liaison ; l'énergie absorbée est spécifique des deux atomes liés et du type de la liaison. Autrement dit, on observe une absorption spécifique de la liaison A–B, différente de la liaison A=B et de la liaison A–C. On a pu établir des tables répertoriant les longueurs d'onde absorbées selon les fonctions chimiques



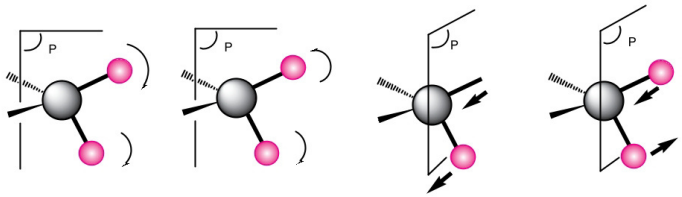
L'énergie absorbée est convertie en mouvement des atomes dans la molécule ; on distingue les vibrations d'élongation (le long des liaisons) et de déformation (hors de l'axe de la liaison) :

vibrations d'élongation ν



symétrique asymétrique

vibrations de déformation δ



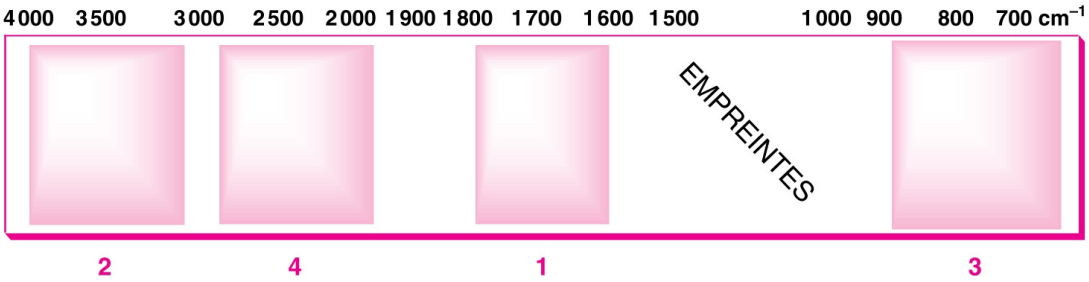
Pour une liaison A–B, on peut observer plusieurs bandes caractéristiques correspondant à des mouvements d'élongation et de déformation.

2. COMMENT INTERPRÉTER UN SPECTRE ?

Pour expliquer un spectre, il faut procéder par l'analyse des zones selon la méthode suivante :

Zone 4 :
Autour de 3000 cm^{-1} : présence des liaisons C–H
Les bandes sont déplacées en fonction de l'hybridation du carbone
Chercher C=C vers 1650 cm^{-1}
Chercher C≡C et C≡N vers 2200 cm^{-1}

Zone 3 :
900-700 cm^{-1} : présence d'aromatique
– 1 bande, disubstitution 1,2
– 2 bandes, monosubstitution ou trisubstitution
– 3 bandes, disubstitution 1,3



Zone 2 :
3500 cm^{-1} : présence d'un O–H
– Si la bande est fine : alcool
– Si la bande est large : acide carboxylique
3400 cm^{-1} : présence de N–H
– Le nombre de bandes correspond à la classe de l'amine
La bande se déplace avec la formation de liaisons hydrogène vers les nombres d'onde plus bas

Zone 1 :
1750-1700 cm^{-1} : présence d'une bande C=O
– Regarder dans la zone 4 s'il y a 2 petites bandes à 2700 cm^{-1} : R–CHO
– Regarder dans la zone 2 s'il y a une large bande à 3300 cm^{-1} : R–CO–OH
– S'il n'y a rien dans ces deux zones, il s'agit d'un ester 1735-1750 cm^{-1} ou d'une cétone vers 1710 cm^{-1}
Les bandes se déplacent avec la conjugaison

68 Spectroscopie ultraviolette

Mots clés

Loi de Beer-Lambert, λ_{max}

La spectroscopie ultra-violette est une méthode analytique utilisée pour identifier des fonctions chimiques chromophores de substances incolores. On distingue l'UV lointain ($\lambda < 200$ nm) et l'UV proche (λ comprises entre 200 et 400 nm).

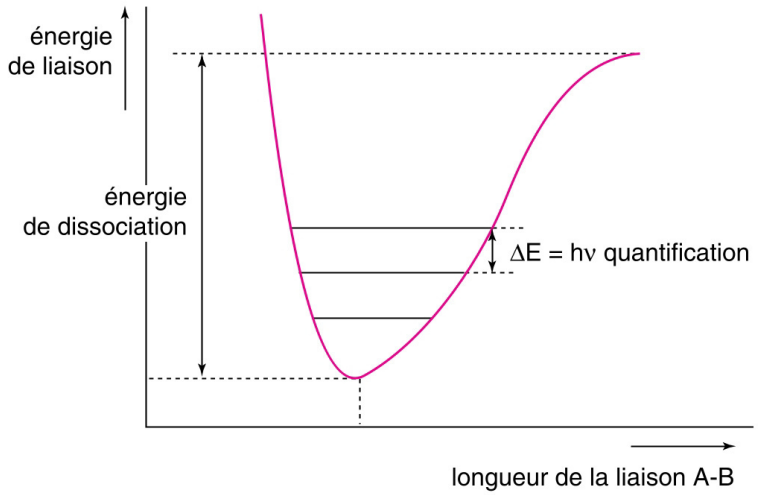
1. GÉNÉRALITÉS

La spectroscopie est basée sur le phénomène d'excitation par l'absorption d'énergie apportée par les photons. En effet, les photons ont à la fois un comportement ondulatoire et un comportement corpusculaire. Ce sont des paquets d'énergie définie par la relation des quantas :

$$\Delta E = h\nu = hc / \lambda$$

où c est la célérité et h la constante de Planck

Lorsque cette énergie correspond à la différence d'énergie entre deux orbitales, l'électron passe au niveau supérieur. C'est un phénomène beaucoup plus rapide qu'une vibration. Ainsi, l'énergie est absorbée :

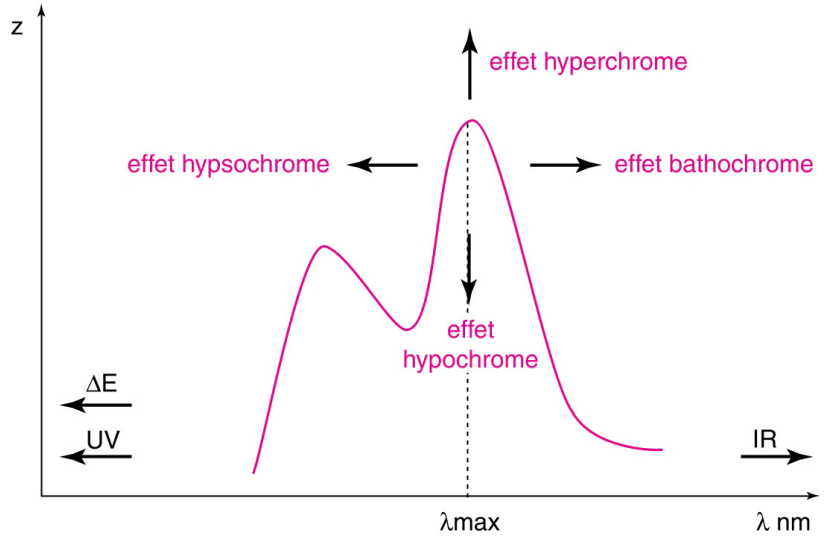


2. SPECTRE UV

Pour obtenir un spectre, on effectue un balayage de longueur d'onde et on observe l'absorption de l'énergie à une longueur d'onde appelée λ_{max}. Elle est spécifique de la fonction chimique et plus exactement d'une transition :

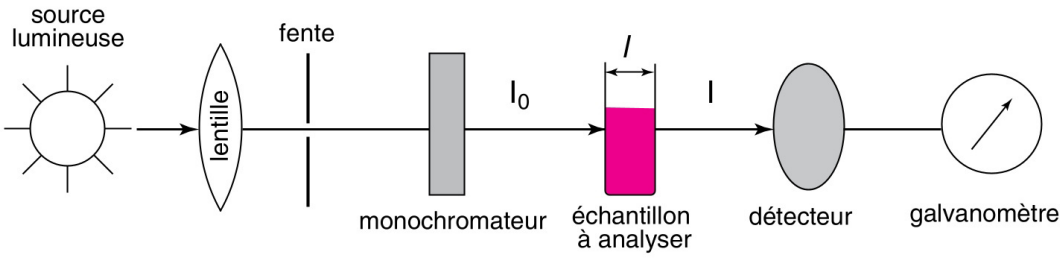
	λ_{max} (nm)		λ_{max} (nm)
$CH_2=CH-CH=CH_2$	217		238
	215		184, 203, 256

La longueur d'onde maximale peut être déplacée par la présence de groupements voisins (effets hypso et bathochrome) ou modulée (effets hypo et hyperchrome) :



3. DOSAGE

Lorsque le faisceau lumineux incident $\mathbf{I_0}$ traverse la solution à analyser, il est transmis et possède une intensité **I**.



On définit deux grandeurs : la transmittance T (ou transmission) et l'absorbance A (ou densité optique D.O.).

$$T = \frac{I}{I_0} \times 100 \qquad A = \log\frac{I}{I_0}$$

L'absorbance obéit à la loi de Beer-Lambert ; c'est une grandeur dépendante de la concentration de la solution analysée et du coefficient d'extinction molaire spécifique de la molécule qui absorbe :

$$A = \varepsilon \cdot l \cdot C$$

avec A absorbance (sans unité), ε coefficient d'extinction molaire ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$), C concentration ($mol \cdot L^{-1}$) et l trajet optique en cm.

69 Spectrométrie de masse

Mots clés

Impact électronique, ion moléculaire, pic de base, pic de masse, réarrangement de Mac Lafferty

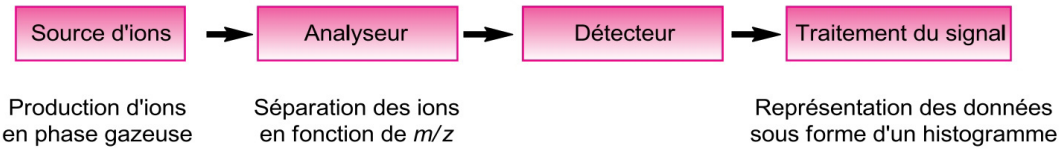
La spectrométrie de masse est une technique physique d'analyse qui permet d'identifier une molécule par mesure du rapport masse molaire/charge, mais aussi d'avoir des informations structurales par analyse des différents fragments de la molécule.

Elle est utilisée dans un grand nombre de domaines scientifiques comme la chimie organique, la biologie, la médecine, la physique, l'astrophysique...

1. LE PRINCIPE

Son principe réside dans la séparation en phase gazeuse de molécules chargées (ions) en fonction de leur rapport masse/charge (*m/z*).

Il existe plusieurs techniques adaptées à la taille et aux propriétés physico-chimiques des molécules, mais la technique la plus couramment utilisée est celle de l'impact électronique (EI) dont le principe est présenté dans le paragraphe suivant. Toutes impliquent l'ionisation de la molécule étudiée, puis les ions sont transférés dans un analyseur. Celui-ci permet de les différencier, afin qu'ils soient détectés et identifiés.



Un des avantages de cette technique d'analyse est qu'elle ne nécessite que des très petites quantités de produit (de l'ordre du microgramme).

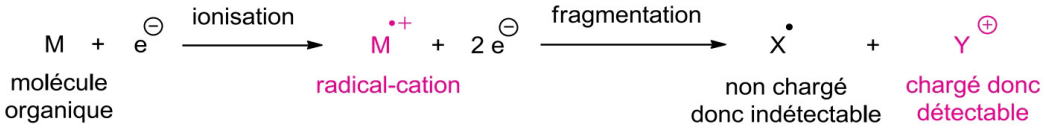
2. L'IMPACT ÉLECTRONIQUE

Des molécules en phase gazeuse sont bombardées par un faisceau d'électrons de haute énergie (de l'ordre de 70 eV) émis par un filament.

Quand un électron de haute énergie rencontre la molécule M, un électron de la molécule M est arraché pour donner un radical-cation appelé ion moléculaire. On parle alors d'impact, entraînant la formation d'un radical cation.

L'électron éjecté sera en général un électron qui n'est pas impliqué dans une liaison, un électron d'un doublet non liant par exemple.

Dans la majorité des cas, l'ion moléculaire se fragmente à son tour en ions plus petits et en radicaux neutres. Les fragments stables, ioniques ou neutres, ont plus tendance à se former.



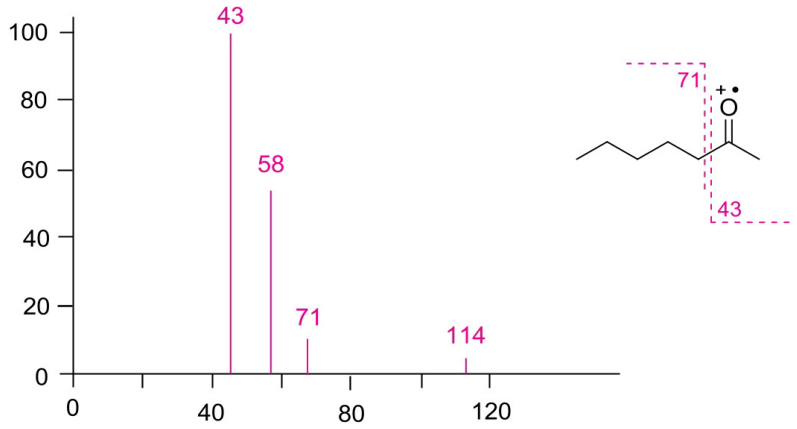
À la sortie de la chambre d'ionisation, tous ces ions sont déviés dans un champ magnétique et séparés en fonction de leur rapport masse/charge (m/z). Les fragments neutres ne sont pas déviés par le champ magnétique et ne sont pas détectés.

Les ions sont ensuite détectés et le spectre de masse présente les abondances relatives (intensité verticale du pic) de tous les ions classés en fonction de leur valeur m/z (en général $z = 1$) sous la forme d'un histogramme.

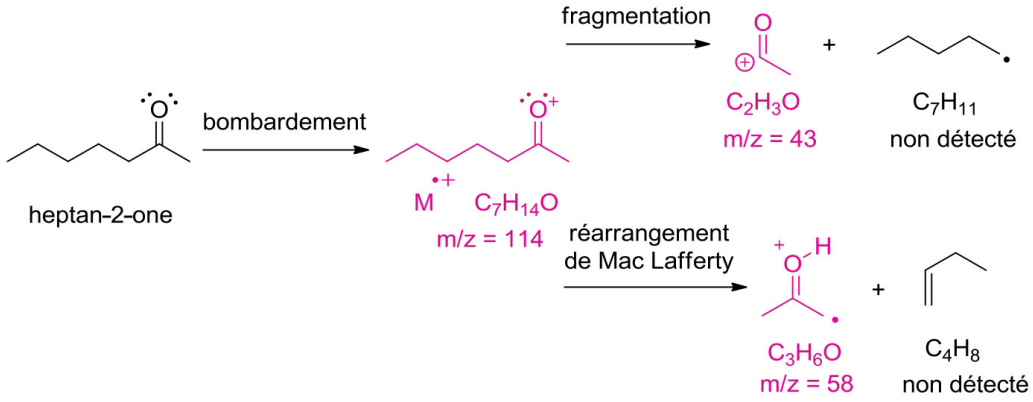
3. ANALYSE D'UN SPECTRE

La technique de l'impact électronique conduit ainsi à un spectre assez fourni, avec de nombreux fragments, très riche en informations structurales. Ces fragments peuvent provenir, soit de simple rupture homolytique de liaisons (Fiche 21), soit de réarrangements plus complexes.

À titre d'exemple, le spectre de masse par impact électronique de la phéromone d'alarme d'abeille (molécule volatile permettant la communication entre les insectes), l'heptan-2-one est représenté ci-dessous :



Le pic le plus intense, auquel on attribue une abondance de 100 % s'appelle pic de base. Il correspond ici au cation $C_2H_3O^+$ ($m/z = 43$) dont la fragmentation est représentée ci-dessous :



La fragmentation inverse donne un cation $C_7H_{11}O^+$ ($m/z = 71$) de très faible abondance car très peu stable.

Le pic représentant l'ion moléculaire, ou radical cation ($C_7H_{14}O^{\cdot+}$, m/z = 114) présente une abondance de seulement 5 %.

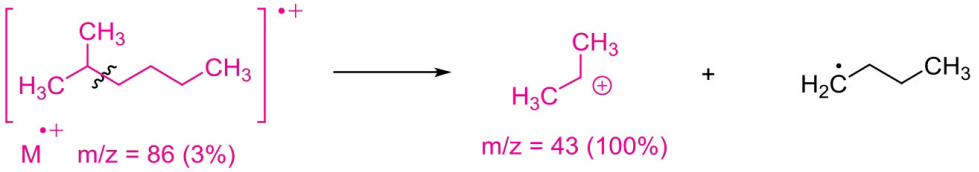
Le deuxième pic le plus intense correspond au cation $C_3H_6O^{\cdot+}$ (m/z = 58) qui ne se forme pas par une rupture simple de liaisons, mais par un réarrangement à six centres appelé réarrangement de Mac Lafferty (cf. paragraphe suivant).

4. FRAGMENTATION DES MOLÉCULES ORGANIQUES

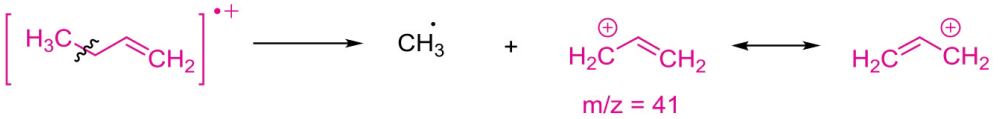
La fragmentation résulte de l'instabilité de l'ion moléculaire initialement formé. Le spectre de masse traduit toutes les possibilités de fragmentation du radical cation avec des intensités proportionnelles aux différentes probabilités.

Les points suivants permettent d'appréhender plus facilement les fragmentations favorisées :

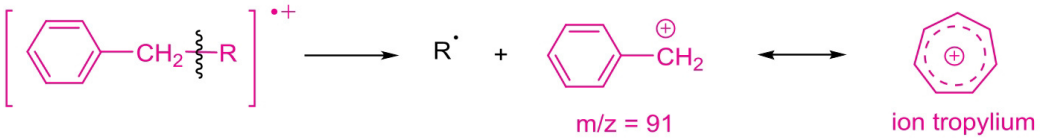
- Au sein d'une série homologue, l'intensité du pic moléculaire décroît lorsque la masse moléculaire augmente.
- L'intensité relative du pic de l'ion moléculaire est plus grande pour les composés à chaîne carbonée linéaire et diminue avec les ramifications.
- Les ruptures se font préférentiellement au niveau des atomes de carbone substitués par des groupes alkyles, afin d'engendrer un carbocation stabilisé. Pour cette raison, les cycles saturés ont tendance à perdre leurs substituants.



- Les doubles liaisons, les cycles et les hétéroatomes stabilisent l'ion moléculaire et augmentent ainsi son abondance.
- Les doubles liaisons favorisent les ruptures allyliques en générant un carbocation allylique stabilisé par mésomérie.

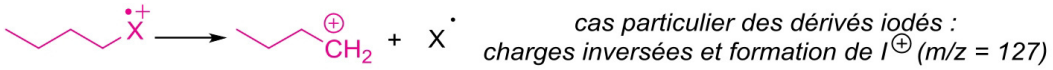


Dans les structures de type benzyle (Ar-CH_2-R), la coupure se fait en position β par rapport au cycle en générant un carbocation benzylique stabilisé par mésomérie sous forme d'un ion tropylium.



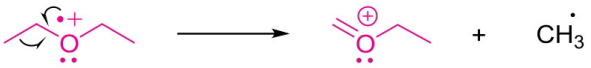
- Les ruptures se font facilement en α d'un hétéroatome, laissant la charge du côté de l'hétéroatome formant ainsi un ion stabilisé.

Cas des halogénoalcanes :

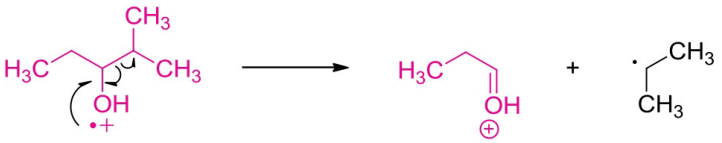


Le chlore et le brome ayant chacun deux isotopes d'abondance naturelle non négligeable, la présence de ^{35}Cl et ^{37}Cl (respectivement 3:1) ou de ^{79}Br et ^{81}Br (respectivement 1:1) dans une molécule, produit dans le spectre de masse des pics isotopiques caractéristiques pour les fragments halogénés (2 pics moléculaires).

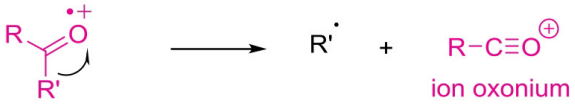
Cas des éther-oxydes :



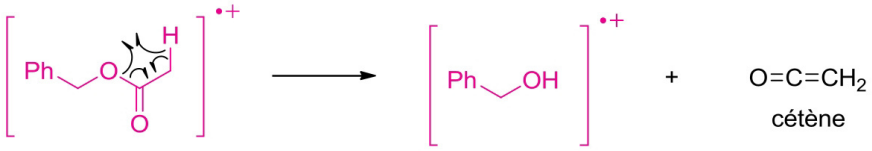
Cas des alcools :



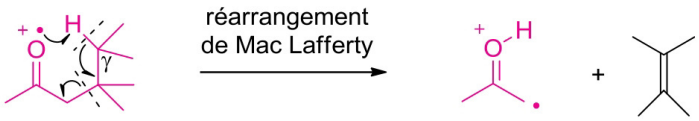
- Les ruptures d'un dérivé carbonylé se font préférentiellement avec formation d'un ion oxonium stabilisé.



- Les ruptures conduisant à la formation de molécules neutres (H_2O, CO, cétène, C_2H_4, NH_3, HCN…) sont favorisées et résultent souvent de transpositions.



Un mécanisme de fragmentation souvent rencontré est un réarrangement à six centres appelé réarrangement de Mac Lafferty qui permet le départ d'une molécule neutre (par exemple un alcène) et qui implique la position γ :



70 Résonance magnétique nucléaire

Mots clés
Champ magnétique, excitation de noyaux, transformée de Fourier

La résonance magnétique nucléaire est une technique d'analyse de petites molécules. Elle permet d'accéder à des informations sur la structure développée mais aussi sur la stéréochimie de la molécule. Cette technique est aussi utilisée pour des études conformationnelles de plus grosses molécules comme les protéines. Son application la plus courante est l'imagerie par résonance magnétique IRM.

1. PRINCIPE

Comme dans toute méthode spectroscopique, le principe réside sur la perturbation (magnétique) d'un système (de noyaux) et l'observation de son retour à l'équilibre. Le signal, caractéristique du noyau observé, est ensuite transformé par une opération mathématique.

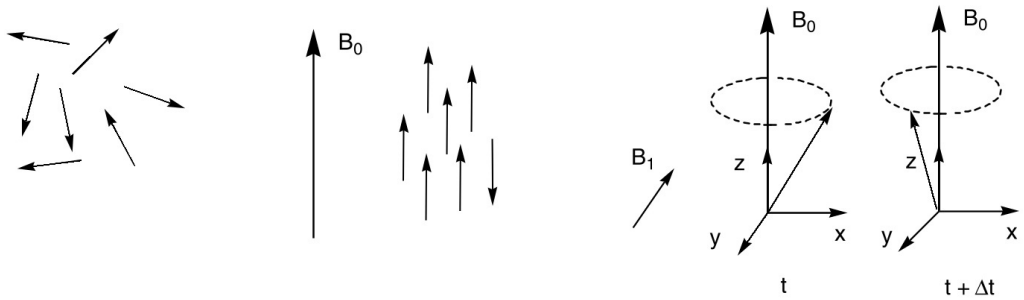
Pourtant, tous les noyaux ne sont pas observables. Seuls, les noyaux ${}^{A}_{Z}\mathrm{N}$ présentant des propriétés magnétiques le seront. Il s'agit des noyaux présentant un spin I (quatrième nombre quantique) non nul :

soit I = 1/2 (A est impair) tels que ${}^{1}_{1}\mathrm{H}$, ${}^{13}_{6}\mathrm{C}$, ${}^{15}_{7}\mathrm{N}$, ${}^{31}_{15}\mathrm{P}$, ${}^{19}_{9}\mathrm{F}$

ou I = 1 (A pair et Z impair) tels que ${}^{2}_{1}\mathrm{H}$, ${}^{32}_{15}\mathrm{P}$

Point de vue magnétique

Ces noyaux se comportent comme des aimants, c'est-à-dire que leur moment magnétique présente normalement une direction aléatoire mais alignée si on applique un champ magnétique externe B_0. L'alignement se fait très majoritairement dans la direction du champ magnétique appliqué mais aussi dans la direction contraire.

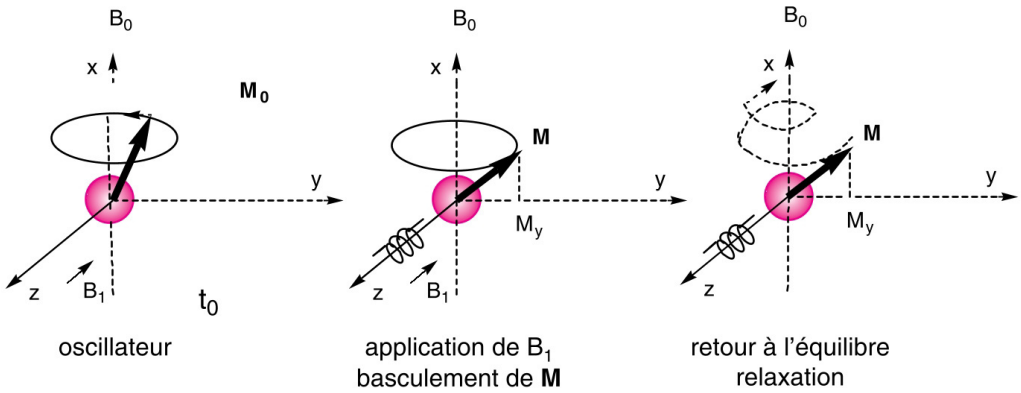


Orientation aléatoire des spins — Alignement des spins selon B_0 — Précession des spins avec B_1

Lorsque l'on applique un champ B_1, perpendiculaire à B_0, dans un temps bref, il s'en suit un basculement et un mouvement de rotation du spin autour de l'axe de B_0. C'est la précession de Larmor ω_0 telle que :

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

La somme de tous les spins conduit à une aimantation macroscopique **M** dont le retour à l'équilibre après l'impulsion de B_1 s'appelle la relaxation :



Concrètement, on utilise un champ B_1 tournant, envoyant une gamme de fréquence. Lorsqu'une fréquence correspond à l'énergie nécessaire pour induire une précession (résonance) d'un noyau, on enregistre l'évolution de la composante M_y en fonction du temps jusqu'à relaxation. Les noyaux résonnent à des fréquences différentes et donnent un signal différent. Le signal subit ensuite une transformée de Fourier :

2. APPAREILLAGE

appareil RMN 250 MHz

L'appareil est constitué d'un aimant créé par une bobine supraconductrice. Elle est donc à très basse température dans l'hélium liquide (– 269 °C) puis l'ensemble est contenu dans un vase rempli d'azote liquide (– 196 °C). La bobine est pilotée par ordinateur et nécessite des remplissages fréquents en azote liquide et hélium liquide.

Le composé à analyser est solubilisé dans un solvant deutéré et la solution est introduite dans un tube fin placé dans l'aimant.

71 RMN : déplacement chimique

Mots clés

Déplacement chimique, multiplicité, intégration, équivalence

On a vu que la fréquence de Larmor dépend de B_0 (identique pour tous les noyaux qui y sont soumis) et de la constante gyromagnétique γ (identique pour tous les noyaux d'hydrogène par exemple). Comment se fait donc la différenciation des noyaux d'atomes d'hydrogène ?

1. DÉFINITION

Elle se fait justement par B_0 car celui-ci se trouve être modifié localement par le nuage électronique. Les électrons sont eux-mêmes des particules chargées en mouvement de rotation et génèrent eux-mêmes un champ magnétique. Celui-ci altère B_0 autour des noyaux. Les atomes d'hydrogène étant dans un environnement électronique différent (liaisons, voisins…), B_0 est différent, ω_0 est différent et la fréquence de B_1 entraînant une résonance différente (Fiche 70).

$$\omega_0 = \gamma B_0 (1 - \sigma) \qquad \text{où } \sigma \text{ est le blindage.}$$

Le blindage (ou le déblindage) rend compte des effets électroniques donneurs (ou accepteurs) d'électrons. Par exemple, si l'on considère un proton à proximité d'un groupe électroattracteur, sa densité électronique est plus faible. On dit qu'il est déblindé (σ important)

Pour simplifier, on définit une grandeur, le déplacement chimique, comme étant :

$$\delta_{ppm} = \frac{\nu_i - \nu_{TMS}}{\nu_0} \times 10^6$$

où ν_i est la fréquence du noyau considéré, ν_{TMS} la fréquence du TMS (tétraméthylsilane) référence et ν_0 la fréquence du champ magnétique.

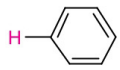
L'intérêt est que cette grandeur est indépendante du champ magnétique, de sorte que le signal d'un proton donné sera toujours le même. Le déplacement chimique est donné en référence à un composé. En l'occurrence, pour la RMN du ^1H, on prend le tétraméthylsilane $(CH_3)_4Si$. Celui-ci présente 4 groupements méthyle identiques dont le déplacement chimique est très déplacé vers le champ fort.

D'après la définition du déplacement chimique, celui-ci varie à l'inverse du champ. De même, le déblindage conduit à un champ faible.

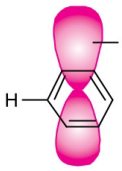
2. FACTEURS INFLUENÇANT LE DÉPLACEMENT CHIMIQUE

Plusieurs facteurs peuvent influer sur le déplacement chimique d'un proton, comme la formation de liaison hydrogène ou la présence d'électrons π circulants. Pour exemples :

CH_3-OH	$CDCl_3$	1,1 ppm	
	CD_3-SO-CD_3	4,01 ppm	liaisons hydrogène



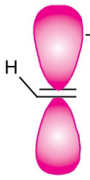
$CDCl_3$ 7 à 8 ppm



circulation des électrons π

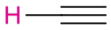
H hors de la circulation

$CDCl_3$ 5 à 7 ppm

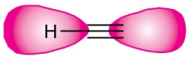


circulation des électrons π

H hors de la circulation



$CDCl_3$ 2 à 3 ppm

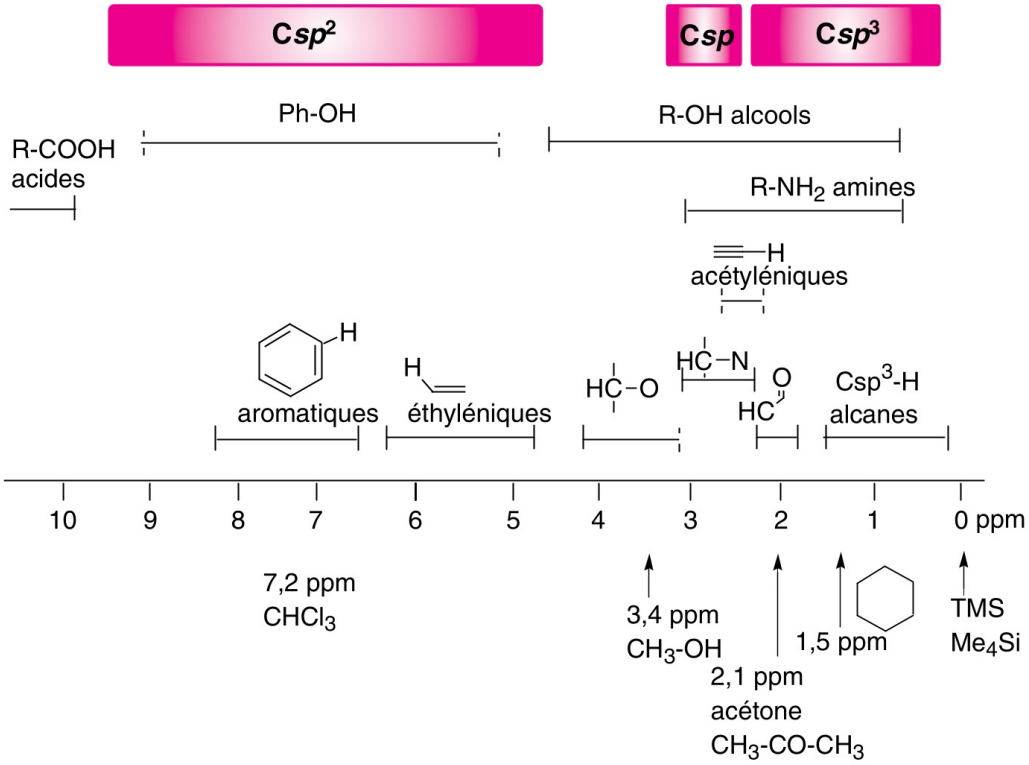


circulation des électrons

H dans la circulation
blindage

3. TABLE DE DÉPLACEMENTS CHIMIQUES

Voici une table simplifiée des déplacements chimiques de protons caractéristiques :



72 RMN : multiplicité des signaux

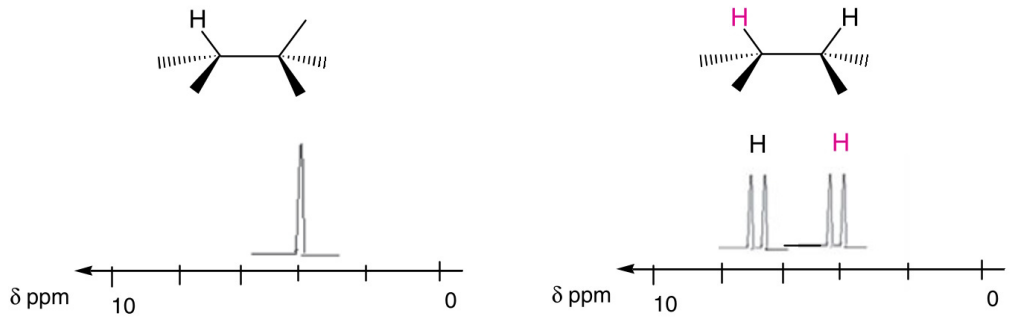
Mots clés

Triangle de Pascal, dédoublement, couplage scalaire spin-spin

Les signaux se compliquent par le couplage spin-spin. Il s'agit d'interactions qu'un proton donné peut avoir avec d'autres protons voisins, distants de 3 (ou 4 au plus) liaisons.

1. DÉFINITION

Si l'on considère un proton, il interagit avec chacun des deux états de spin + 1/2 ou – 1/2 de tous ses voisins. S'il en a un voisin, son signal sera dédoublé par les deux états de spin de son voisin. En retour, le voisin sera lui aussi dédoublé par le proton considéré :



2. TRIANGLE DE PASCAL

On peut ainsi établir cette relation qui permet de calculer la *multiplicité m* d'un signal en fonction du nombre de voisins et de leur nature :

$$m = (2n\,I + 1)\,(2n'\,I' + 1)\ldots$$

où n, n'… correspondent au nombre de voisins équivalents et I, I'… correspondent au spin des voisins considérés.

On voit donc qu'un proton peut être couplé à d'autres noyaux que les protons, comme le fluor par exemple. D'un point de vue pratique, lorsqu'on a affaire à des molécules simples, c'est-à-dire sans asymétrie ou conformation figée et avec seulement des protons, cette formule se simplifie ; le nombre de raies est alors égal à :

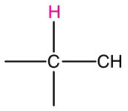
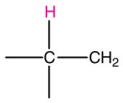
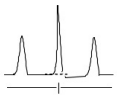
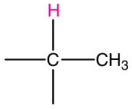
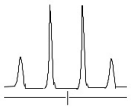
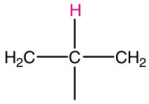
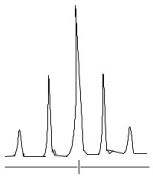
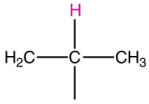
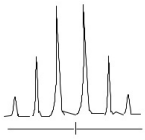
$$m = n + 1$$

puisque le spin I du proton est de 1/2. L'intensité des raies dans le signal n'est pas aléatoire ; elle suit le triangle de Pascal :

Nombre de raies	Triangle de Pascal	Nombre de voisins
1	1	0
2	1 1	1
3	1 2 1	2
4	1 3 3 1	3
5	1 4 6 4 1	4
6	1 5 10 10 5 1	5

3. LES SIGNAUX

La distance entre les pics d'un signal s'appelle le *couplage* et est notée *J*. On peut calculer la valeur du couplage entre les deux pics, lue en ppm. Elle s'exprime en hertz puisqu'elle correspond à une différence de fréquence. D'une manière générale, les valeurs des constantes de couplages sont de l'ordre de 1 à 15 Hz entre deux protons.

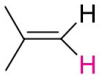
n voisins		Forme du signal	Nom	Intensité des pics
	n = 1		doublet	1 1
	n = 2		triplet	1 2 1
	n = 3		quadruplet	1 3 3 1
	n = 4		quintuplet	1 4 6 4 1
	n = 5		sextuplet	1 5 10 10 5 1

4. EXEMPLES DE COUPLAGES

À titre indicatif, voici l'ordre de grandeur de quelques constantes de couplages :

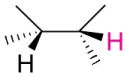
couplage géminal

12-15 Hz

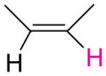


0-3 Hz

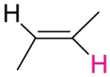
couplage vicinal



6-8 Hz



7-12 Hz



13-18 Hz

73 Analyse de spectres RMN

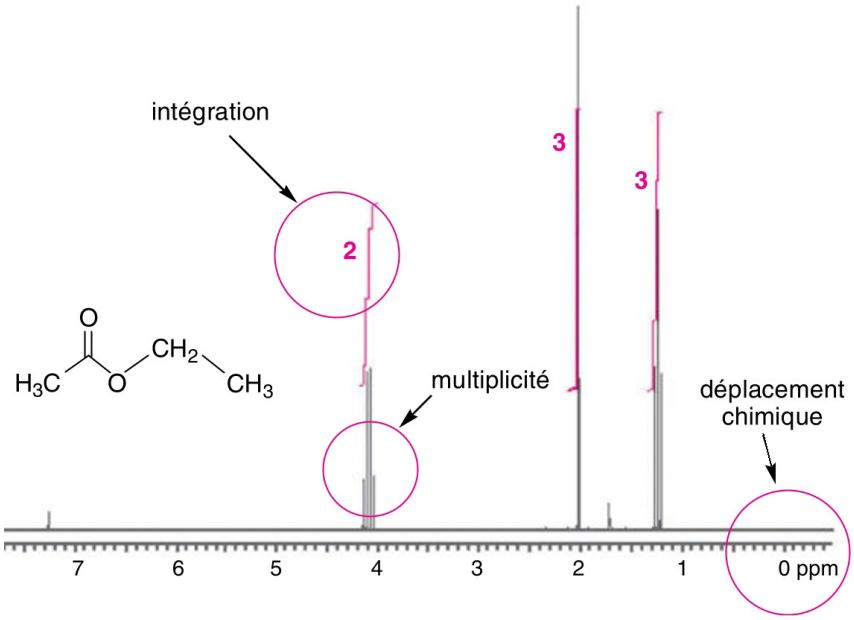
Mots clés

Déplacement chimique, multiplicité, intégration, équivalence

L'analyse par résonance magnétique nucléaire d'une petite molécule permet au chimiste de confirmer, ou de trouver sa structure, mais aussi d'obtenir des renseignements sur son organisation spatiale (stéréochimie). Comment analyse-t-on un spectre RMN ?

1. TROIS NIVEAUX D'INFORMATION

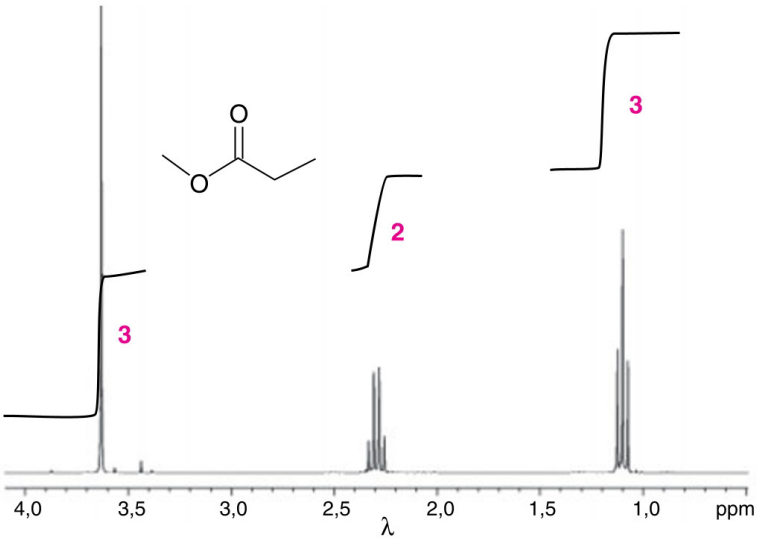
Prenons pour exemple le spectre RMN de l'acétate d'éthyle $CH_3COOCH_2CH_3$:



L'analyse du spectre révèle des signaux (multiplicité de raies) localisés sur une échelle de 0 à 10 ppm (déplacement chimique), et associés à un chiffre, 2 ou 3 dans le cas de l'acétate d'éthyle, correspondant au nombre de H (protons) équivalents (intégration). Ces 3 types d'informations (*i.e.* l'intégration, la multiplicité et le déplacement chimique) permettent l'identification de toutes les molécules simples. Pour l'acétate d'éthyle, on voit :

- un triplet (signal à 3 pics) qui se trouve à 1,2 ppm et intègre pour 3 protons. Il s'agit du CH_3 du groupement éthyle ;
- un singulet (signal simple à un pic) qui se trouve à 2 ppm et compte pour 3 protons. Il s'agit du CH_3 en α du C=O ;
- un quadruplet (signal à 4 pics) qui se trouve à 4,1 ppm et intègre pour 2 protons. Il s'agit du CH_2.

Prenons l'exemple maintenant du propanoate de méthyle, qui possède la même formule brute que l'acétate d'éthyle et la même fonction chimique. Si la multiplicité et l'intégration sont les mêmes, les déplacements chimiques ont complètement changé.



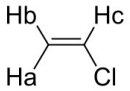
2. ÉQUIVALENCE

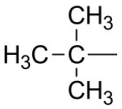
Pour comprendre l'intégration, c'est-à-dire le nombre de protons correspondant à un signal, il faut définir l'équivalence. L'équivalence comprend :

- une *équivalence chimique* : les protons doivent se trouver dans le même environnement chimique.
- une *équivalence magnétique* : le signal d'un proton dépend de ses voisins. Pour que deux protons soient magnétiquement équivalents, ils doivent être également « perturbés » par leurs voisins. En général, les protons portés par un même carbone sont équivalents.

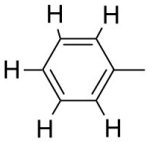
Par contre, l'équivalence disparaît à proximité d'un centre asymétrique.

$CH_3–CH_2–CH_2–OH$	4 signaux d'intégration 3, 2, 2 et 1
$Cl–CH_2–CH_2–Cl$	1 signal intégrant pour 4 protons
$Cl–CH_2–CH_2–CH_2–Cl$	2 signaux d'intégration 4 et 2
$CH_2=CH–Cl$	3 signaux d'intégration 1, 1 et 1 : les trois protons éthyléniques sont différents car situés dans des environnements différents

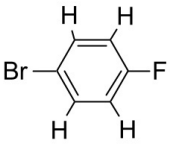




1 signal de 9 protons



1 signal de 5 protons



2 signaux de 2 protons

A1 Quelques termes chimiques

Ampholyte	Composé chimique qui agit à la fois comme un acide et comme une base
Asymétrie	Absence de tout élément de symétrie
Carbanion	Espèce carbonée comportant un doublet électronique libre sur l'atome de carbone
Carbocation	Espèce carbonée déficiente en électrons
Chiralité	Propriété d'un objet de ne pas être superposable à son image dans un miroir
Configuration	Arrangement spatial des atomes d'une entité caractérisant un stéréoisomère, indépendamment des rotations autour des liaisons simples
Conformation	Arrangements des atomes qui ne se différencient que par des rotations autour des liaisons simples
Diastéréoisomérie	Relation existant entre deux stéréoisomères qui ne sont pas énantiomères
Énantiomères	Deux molécules images l'une de l'autre dans un miroir et qui ne sont pas superposables
Épimères	Diastéréoisomères se différenciant par la configuration absolue d'un seul centre asymétrique
Homologation	Allongement de la chaîne carbonée
Hydrophile	Composé soluble dans l'eau
Hydrophobe	Composé insoluble dans l'eau
Isomères	Composés ayant même formule brute et possédant de propriétés physiques ou chimiques différentes
Lipophile	Composé soluble dans les corps gras
ppm	Parties par million
Racémique	Mélange équimolaire de deux énantiomères
Radical	Entité chimique possédant un électron non apparié
R, S	Symboles permettant de nommer la configuration absolue d'un centre stéréogène
Régiosélectivité	Réaction régiosélective si le réactif réagit préférentiellement avec certains sites parmi plusieurs possibles
Stéréosélectivité	Formation préférentielle, au cours d'une réaction chimique, d'un stéréoisomère plutôt que de l'autre
Stéréospécificité	Réaction stéréospécifique si des réactifs ne différant que par leur configuration sont transformés en produits stéréoisomères
Stéréoisomères	Isomères qui diffèrent par l'arrangement de leurs atomes dans l'espace
Z, E	Symboles permettant de nommer la configuration d'une double liaison

A2 Quelques règles de nomenclature

Afin de construire correctement le nom d'un composé organique, quelques règles de nomenclature s'imposent, qu'il faut suivre dans l'ordre suivant :

1°) ***Détermination de la fonction principale*** conformément au tableau de la Fiche 6. Dans le cas de fonctions carbonées terminales (aldéhydes, acides, esters, amides, chlorures d'acyle, nitriles), le carbone de la fonction principale prendra toujours l'indice 1.

2°) ***Détermination de la chaîne carbonée principale***, qui doit comporter, par ordre de priorité :

a) la fonction principale ;
b) le nombre maximum de liaisons multiples ;
c) la longueur maximale de la chaîne carbonée ;
d) les plus petits indices pour les groupes principaux, puis pour les doubles puis les triples liaisons ;
e) le nombre maximum de substituants désignés par des préfixes et donnés par ordre alphabétique.

Quelques notions à connaître

Les indices de position s'obtiennent grâce à la numérotation des atomes de carbone de la chaîne principale.

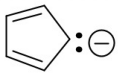
Si deux sens de numérotation existent (cas des alcanes), pour trouver le bon sens de numérotation :

- il faut écrire tous les indices obtenus par ordre croissant ;
- le sens à retenir est celui pour lequel le premier chiffre différent est le plus petit (attention : on ne compare jamais la somme des indices).

S'il existe plusieurs groupes identiques, on utilise les préfixes multiplicatifs : di, tri, tétra…

Les substituants halogènes se traitent comme les groupes alkyles.

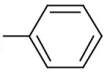
A3 Table de pKa

Couple acido-basique		Valeur de pKa
Acide	Base	
H–I	I^-	– 10
H–Br	Br^-	– 9
H–Cl	Cl^-	– 7
H_3O^+	H_2O	– 1,7
H–F	F^-	3,2
$ArNH_3^+$	$ArNH_2$	3-5
RCOOH	$RCOO^-$	4-5
NH_4^+	NH_3	9,2
ArOH	ArO^-	8-11
RNH_3^+	RNH_2	10-11
CH_3COCH_2COOR	$CH_3COC\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{H}}COOR$	11
$C_2H_5OOCCH_2COOC_2H_5$	$C_2H_5OOCC\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{H}}COOC_2H_5$	13
H_2O	HO^-	15,7
		16
RCH_2OH	RCH_2O^-	16-18
RCH_2COR	$R\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{C}}HCOR$	19-20
RCH_2COOR	$R\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{C}}HCOOR$	24-25
RCH_2CN	$R\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{C}}HCN$	25
R–C≡C–H	$R-C\equiv C:^{\ominus}$	25
H_2	H^-	35
NH_3	NH_2^-	36
R–H	R^-	46-51

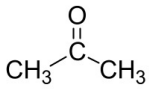
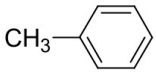
A4 Table d'infrarouge

Fréquence (en cm^{-1})	Liaison	Bande	Fonction
3300-3600	O–H	Intense et large	Alcool, Phénol
3300	N–H	Moyenne	Amine I aires (deux bandes) Amine II aires (une bande)
3300	C–H	Intense et fine	Alcyne vrai
3200-2900	O–H	Très large	Acide carboxylique
3100-3000	C–H	Moyenne et fine	Alcène et Arène
2900-3000	C–H	Intense	Alcane
2800-2700	C–H	Moyenne (une ou deux bandes)	Aldéhyde
2250-2150	C≡C C≡N	Variable	Alcyne Nitrile
1800	C=O	Très intense	Chlorure d'acyle
1770-1750	C=O	Très intense	Acide carboxylique
1745-1725	C=O	Très intense	Ester
1735-1715	C=O	Très intense	Aldéhyde
1720-1710	C=O	Très intense	Cétone
1700-1680	C=O	Très intense	Amide
1650-1600	C=C	Variable	Alcène
1600-1450	C=C	Variable (deux ou trois bandes)	Arène
1300-1150	C–O	Intense	Acides carboxyliques Esters
770-730 710-690	C–H	Intenses	Benzène monosubstitué
770-735	C–H	Intense	Benzène *ortho*-disubstitué
810-750 710-690	C–H	Intenses	Benzène *méta*-disubstitué
833-810	C–H	Intense	Benzène *para*-disubstitué

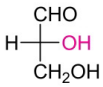
A5 Table de RMN ^1H

Déplacement chimique δ (en ppm)	Environnement chimique
0	$(CH_3)_4Si$ (TMS)
~1,2	$-CH_2-\overset{\vert}{\underset{\vert}{C}}-$
1-2	$-NH_2$
1-5	$-OH$
1,5-2	$CH_3-C=C$
2-2,4	$-CH_2-$ 
2,4-3	$-C\equiv C-H$
2-2,5	$-CH_2-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-$
2,2-3,2	$-CH_2-N<$
3,5-4,2	$-CH_2-O$
3,4-4,4	$-CH_2-X$ (X : halogène)
4,5-8	$H-C=C$
6,5-8	$H-$
7-10	$HO-$
9-10	$-CH=O$
9-12	$-COOH$

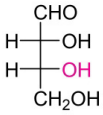
RMN ^{1}H de quelques solvants courants

Solvant	Formule	RMN ^{1}H Déplacement chimique (multiplicité)
Acétone		2,17 (s)
Benzène		7,36 (s)
Chloroforme	$CHCl_3$	7,26 (s)
Cyclohexane		1,43 (s)
Dichlorométhane	CH_2Cl_2	5,20 (s)
Éther diéthylique	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	1,21 (t) 3,48 (q)
Éthanol	CH_3CH_2OH	1,25 (t) 3,72 (q) 1,32 (s)
Acétate d'éthyle	$CH_3COOCH_2CH_3$	2,05 (s) 4,12 (q) 1,26 (t)
Méthanol	CH_3OH	3,49 (s) 1,09 (s)
Toluène		2,36 (s) 7,20 (s)

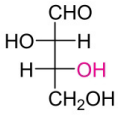
A6 Aldoses de la série D



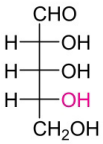
D-Glycéraldéhyde



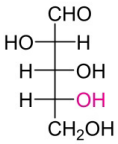
D-Érythrose



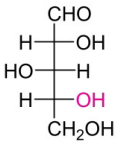
D-Thréose



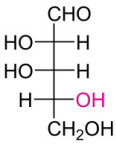
D-Ribose



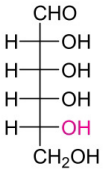
D-Arabinose



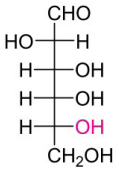
D-Xylose



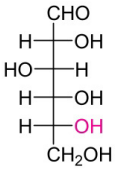
D-Lyxose



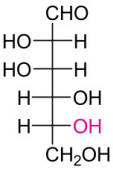
D-Allose



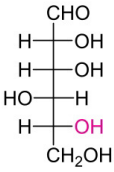
D-Altrose



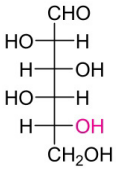
D-Glucose



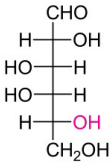
D-Mannose



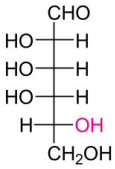
D-Gulose



D-Idose

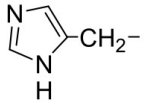
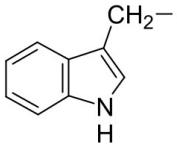


D-Galactose

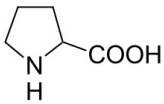


D-Talose

A7 Acides aminés naturels $R–CH(NH_2)–COOH$

Nom	Abréviations		Chaîne latérale R
Alanine	Ala	A	$CH_3–$
Arginine	Arg	R	$H_2N–C(=NH)–NH–CH_2–CH_2–CH_2–$
Asparagine	Asn	N	$H_2N–C(=O)–CH_2–$
Acide aspartique	Asp	D	$HOOC–CH_2–$
Cystéine	Cys	C	$HS–CH_2–$
Glutamine	Gln	Q	$H_2N–C(=O)–CH_2–CH_2–$
Acide glutamique	Glu	E	$HOOC–CH_2–CH_2–$
Glycine	Gly	G	H
Histidine	His	H	
Isoleucine	Ile	I	$CH_3–CH_2–CH(CH_3)–$
Leucine	Leu	L	$(CH_3)_2CH–CH_2–$
Lysine	Lys	K	$H_2N–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–$
Méthionine	Met	M	$CH_3–S–CH_2–CH_2–$
Phénylalanine	Phe	F	$C_6H_5–CH_2–$
Sérine	Ser	S	$HO–CH_2–$
Thréonine	Thr	T	$CH_3–CH(OH)–$
Tryptophane	Trp	W	
Tyrosine	Tyr	Y	$HO–C_6H_4–CH_2–$
Valine	Val	V	$(CH_3)_2CH–$

Le vingtième acide aminé naturel est la proline (Pro, P) dont la formule est la suivante :



A8 Solvants

Solvant	Formule chimique	Température d'ébullition	Constante diélectrique	Masse Volumique
Solvants apolaires				
Hexane	$CH_3–CH_2–CH_2–CH_2—CH_2–CH_3$	69 °C	2,0	0,655 g·mL^{-1}
Benzène		80 °C	2,3	0,879 g·mL^{-1}
Toluène		111 °C	2,4	0,867 g·mL^{-1}
Diéthyléther	$CH_3–CH_2–O–CH_2–CH_3$	35 °C	4,3	0,713 g·mL^{-1}
Chloroforme	$CHCl_3$	61 °C	4,8	1,498 g·mL^{-1}
Acétate d'éthyle		77 °C	6,0	0,894 g·mL^{-1}
Tétrahydrofurane		66 °C	7,5	0,886 g·mL^{-1}
Dichlorométhane	CH_2Cl_2	40 °C	9,1	1,326 g·mL^{-1}
Solvants polaires aprotiques				
Acétone		56 °C	21	0,786 g·mL^{-1}
Diméthylformamide		153 °C	38	0,944 g·mL^{-1}
Diméthylsulfoxyde		189 °C	47	1,092 g·mL^{-1}
Solvants polaires protiques				
n-Butanol	$CH_3–CH_2–CH_2–CH_2—OH$	118 °C	18	0,810 g·mL^{-1}
Ethanol	$CH_3–CH_2—OH$	79 °C	24	0,789 g·mL^{-1}
Méthanol	$CH_3—OH$	65 °C	33	0,791 g·mL^{-1}
Eau	H–O–H	100 °C	80	1,000 g·mL^{-1}

Index

Numériques

2,6-dibromophénol 65

A

absorbance 165
acétal 105
acétaldéhyde 102
acétone 102
acide
    acétique 110
    aminé 140
    aspartique 140
    benzoïque 13, 65
    carboxylique 85, 111
    cholique 130
    de Lewis 66
    glucarique 137
    gluconique 137
    glutamique 140
    gras 146
    m-chlorobenzoïque 65
    nucléique 148
    sulfonique 93
acidité 31
    des alcools 87
    des amines 97
activité optique 23
acylation de Friedel-Crafts 67, 103
addition 84
    -1,2 60, 102
    -1,4 60
    conjuguée 60
    d'hydrure 104
    de Michaël 107
    électrophile sur les alcènes 55
adénine 149
adénosine 149
ADN 149, 150
alanine 140
alcaloïde 132
alcane 52
alcène 54, 55, 88, 103
alcool 54, 87, 88, 89, 90, 91, 95, 103, 122
    benzylique 13
    primaire 84, 111
    secondaire 84
    tertiaire 84, 85
alcoolyse des halogénoalcanes 95
alcyne 54, 62, 103
    vrai 62
aldéhyde 102, 124
    a,b-insaturé 107
aldolisation 109
aldose 134
alkylamine 96
alkylation 109
    d'Hofmann 98
    de Friedel-Crafts 67
alkyloxonium 87
amide 100, 114
amination réductrice 99
amine 96, 97, 98
    primaire benzénique 93
ampholyte 87
amplitude 160
ampoule à addition 152
amylose 138
anhydride d'acide 114
aniline 13, 33, 65, 96
anomère 134
anthracène 65
anti 20
anti-coplanaire 80
anticorps 145
anti-Markovnikov 56, 58, 103
anti-Zaitsev 100
α-pinène 127
arène 65
arginine 140
ARN 149
aromatique 64
Arrhenius 36
arylamine 96
aryle 65

asparagine 140
asphalte 52
azétidine 13
aziridine 13
azoture 99

B

banc de Köfler 159
base
  purique 148, 149
  pyrimidique 148
basicité
  des alcools 87
  des amines 97
β-carotène 129
β-cétoester 120
β-dicétone 120
β-diester 120
bécher 152
Beer-Lambert 165
benzaldéhyde 13, 65
benzène 13, 64
benzoate de méthyle 33
benzonitrile 65
benzophénone 13
benzyle 65
blindage 172
borohydrure de sodium 104
brin 149
bromobenzène 13
bromure de benzyle 13

C

cadinène 128
caféine 133
Cahn 24
camphre 127
caoutchouc 129
carbamate 125
carbone asymétrique 24
carraghénane 139
carvone 26
catalyseur 153
  de Lindlar 63
cellulose 139
cétone 85, 102, 124
  α,β-insaturée 107
cétose 134
chaîne latérale 140
chiral 22, 24
chlorophylle 15
chlorure
  d'acyle 114
  de tosyle 100
cholestérol 15, 130
chromatographie
  préparative 156
  sur couche mince 158
Claisen 118
classe d'alcools 87
codéine 132, 133
Collins 91
colorant 101
composé nitro 99
concentration
  inhibitrice 155
  létale 155
condensation 105
  de Claisen 118
configuration
  absolue 24
  électronique 3
conformation 19, 20
  chaise 21
conformère 20
conjugaison 32
conjugué 60
constante
  de couplage 175
  de Planck 164
  diélectrique 44
  gyromagnétique 172
contrôle
  cinétique 38
  thermodynamique 38
corrosif 155
cortisol 131
cortisone 131
couche de valence 2
couplage 175
  spin-spin 174
coupure
  homolytique 53
Cram 18
craquage catalytique 52
crotonisation 109

cumène 93
cyanhydrine 106
cyclisation de Dieckmann 119
cycloaddition 61
cyclodextrine 138
cyclohexane 21
cystéine 140
cytidine 148
cytosine 148

D

déblindage 172
Debye 8
décalé 20
décarboxylation 121
délocalisation 32
densité optique 165
déplacement chimique 172, 176
déprotection 122
dérivé
  carbonylé 88
  d'acide carboxylique 114, 117
  halogéné 72
déshydratation des alcools 54, 90, 95
déterminant sanguin 139
développement durable 40
dextrogyre 23
diastéréoisomère 27
diastéréoisomérie 27
diazonium 101
diazotation 101
  des amines primaires benzéniques 93
dicarbonylé-1,3 120
dicyclohexylcarbodiimide 144
Dieckmann 119
Diels-Alder 61
diène
  -1,3 60
  conjugué 60
diénophile 61
diesel 52
dihydropyrane 123
dihydroxylation 59
diol 124
dioxane 13
dioxyde de carbone 111
dipeptide 144
distillation fractionnée 156
double hélice 151
doublet 175

E

E 25
E1 78
E1cB 78, 80
E2 79
éclipsé 20
économie d'atomes 41
effet
  d'induction de Debye 8
  d'orientation de Keesom 8
  de dispersion de London 8
  électronique
    inductif 30
    mésomère 32
  inductif 34
  Kharash 56
  mésomère 35
électronégativité 3, 30
électrophorèse 143
élimination 54
  anti 80
  anti-Zaitsev 100
  d'Hofmann 100
énamine 105
énantiomère 26
énantiomérie 26
endergonique 37
endo 61
énergie d'activation 36
énol 108
énolate 108, 118
enzyme 145
époxydation 58
époxyde 58, 89
équilibre céto-énolique 108
équivalence
  chimique 177
  magnétique 177
erlenmeyer 152
essence 52
ester 89, 112, 114, 117
estérification 91, 114
état de transition 36, 75, 76
éther-oxyde 90, 94
éthylène glycol 124

exergonique 37
exo 61
extraction 153

F

farnésol 128
fiole à vide 152
Fischer 18, 141
fonction carbonyle 102
force de van der Waals 8, 73
formaldéhyde 102
formation
  d'acétals 105
  d'énamines 105
  d'hémiacétals 105
  d'hydrates 105
  d'imines 105
  de cyanhydrines 106
  des énolates 108
forme
  limite 32, 64
  tautomère 16
formule
  brute 14
  développée 14
  semi-développée 14
fréquence 160
Friedel-Crafts 103
fritté 152
furane 13
furanose 134
furanoside 134
fusion alcaline des acides sulfoniques 93

G

Gabriel 98
galactose 135
gauche 20
gaz naturel 52
gel de silice 156
géométrie
  linéaire 7
  tétraédrique 7
  trigonale plane 7
Gillespie 4
glucose 135
glutamine 140
glycérol 146
glycine 140
glycosaminoglycane 139
glycosylation 136
Grignard 82, 117
groupe 2
  partant 77
groupement protecteur 122
  des alcools 122
  des aldéhydes 124
  des amines 125
  des cétones 124
  des diols 124
guanine 149
guanosine 149
gutta-percha 129

H

haloforme 109
halogénation 57, 66, 67, 109
halogénoalcane 72, 89, 95
hémiacétal 105
hémiaminal 105
histidine 140
Hofmann 98, 100
hormone 145
  femelle 131
  mâle 131
  stéroïdienne 131
Hückel 64
huile lubrifiante 52
hybridation 6
hybride de résonance 32, 64
hydratation 57
  des alcènes 88
  des alcynes 103
hydrate 105
  de carbonyle 105
hydrazine 98, 106
hydrazone 106
hydroboration 58, 63
hydrocarbure 52
hydrogénation 58
  catalytique 88, 104
hydrohalogénation 55
hydrolyse
  d'esters 112
  des esters 89
hydroperoxydation du cumène 93

hydrure 104
d'aluminium et de lithium 104
métallique 89, 104

I

imine 105
impact électronique 166
indole 133
inflammable 155
Ingold 24
initiation 53, 56
intégration 176
interaction 1,3-diaxiale 21
intermédiaire 37, 75
de Wheland 66, 68, 69
réactionnel 37
intermoléculaire 8
intramoléculaire 8
inversion de Walden 76
iodoforme 109
ion moléculaire 166
isoleucine 140
isomère 16
de fonction 16
de position 16
isoquinoline 133

J

jaune de beurre 101
Jones 91, 111

K

Keesom 8
Kekulé 64
kérosène 52

L

lactose 138
lanostérol 128
lavage 153
lécithine 147
leucine 140
lévogyre 23
liaison
hydrogène 8, 87, 111, 151
peptidique 144
limonène 26, 127
Lindlar 63
loi de Beer-Lambert 165
London 8
longueur d'onde 160
lupinine 133
lysine 133, 140

M

Mac Lafferty 169
Markovnikov 103
*m*CPBA 58
mélange racémique 27
Mendeleïev 2
menthol 127
méso 23, 28
méta 65, 69, 70
méthionine 140
Michaël 107
molozonide 59
moment dipolaire 31
morphine 132, 133
multiplicité
de raies 176
m d'un signal 174
mutarotation 134

N

naphtalène 13, 65
nérol 127
neutralisation 153
Newman 18
Ni Raney 104
nicotine 133
nitration 66
nitrile 99, 114
nitrosamine 101
nitrosation 100
nombre
d'insaturations 17
d'oxydation du carbone 50
nucléoside 148
nucléotide 148

O

œstradiol 131
oligosaccharide 138
onde électromagnétique 160
organocuprates 83, 117
organolithiens 83

organomagnésien 82
ornithine 133
ortho 65, 68, 69, 70
ose 134
ouverture d'époxydes 89
oxane 13
oxétane 13
oxirane 13, 58
oxydant 49
oxydation 67
des alcools 91, 103
oxyde de triphénylphosphine 106
ozonide 59
ozonolyse 59
des alcènes 103

P

para 65, 68, 69, 70
peptide 144
période 2
pétrole 52
pH isoélectrique 142
phénanthrène 65
phénol 13, 65, 93
phénylalanine 140
phosphoglycéride 147
phtalimide 98
phytol 128
pictogramme 155
pipéridine 13, 96
point
d'ébullition 52
de fusion 52, 159
éclair 155
polarisabilité 73
polypeptide 144
polysaccharide 138
pont halogénium 57
position
axiale 21
équatoriale 21
postulat de Hammond 37
pouvoir rotatoire 23, 158
Prelog 24
préparation
des acides carboxyliques 111
des alcènes 54
des alcools 88
des alcynes 62
des amines 98
des dérivés d'acides carboxyliques 114
des éther-oxydes 94
des organomagnésiens 82
des phénols 93
principe de Curtin-Hammett 38
progestérone 131
projection
de Fischer 18, 141
de Newman 18
proline 141
propagation 53, 56
protection 122
protéine 144
conjuguée 145
de transport 145
fibreuse 145
globulaire 145
simple 145
structurale 145
purine 96
pyrane 13
pyranose 134
pyranoside 134
pyridine 13, 96
pyrimidine 96
pyrimidique 148
pyrrole 13, 96
pyrrolidine 13, 96, 133
pyrrolizidine 133

Q

quadruplet 175
quinolizidine 133
quintuplet 175

R

R 25
racémisation 56, 75
raffinage 52
réactif
de Collins 91
de Jones 91, 111
réaction
d'addition 84
d'élimination 54
d'estérification 91

d'halogénation 57
d'hydratation 57
d'hydrohalogénation 55
de Sandmeyer 101
de substitution
nucléophile 84
de Williamson 92, 136
haloforme 109
radicalaire en chaîne 53
réactivité des alcools 89
recouvrement
frontal 7
latéral 7
recristallisation 157
réducteur 49
réduction
de Wolff-Kishner 106
des alcynes 54, 62
des amides 117
des composés nitro 99
des dérivés
carbonylés 88
d'acides carboxyliques 117
des esters 117
des nitriles 99
reflux 153
reformage 53
réfrigérant 152
règle
de Hückel 64
de l'octet 4
de Markovnikov 55, 103
de Zaitsev 79, 90
représentation
de Cram 18
en perspective 18
topologique 14
résonance 64
magnétique nucléaire 170
rétinal 129
rétinol 128
retrorsine 133

S

S 25
Sandmeyer 101
saponification 113, 116
saturé 52
SEAr 93
sel de diazonium 101
série
d 135
l 135
sérine 140
sextuplet 175
SN1 74
SN2 75
solvant 77, 153
biosourcé 46
vert 45
spectre
électromagnétique 161
UV 164
spectroscopie infrarouge 162
spiro 23
squalène 128
stéréosélective 80
stéréospécifique 75, 76, 79
stéroïde 130
structure
primaire 145
quaternaire 145
secondaire 145
tertiaire 145
strychnine 132, 133
styrène 13
sublimation 157
substitution 65
électrophile aromatique 66
nucléophile 74, 84, 98
sucre 134
réducteur 137
sulfonation 67, 100
syn 58
synthèse
asymétrique 27
d'acides carboxyliques 85
d'alcools
primaires 84
secondaires 84
tertiaires 84, 85
d'amides 100
d'éther-oxydes 90
d'halogénoalcanes 89
de cétones 85
de Gabriel 98

de Williamson 90, 94
malonique 121
peptidique 144
système conjugué 64

T

tableau périodique 2
tautomérie 108
terminaison 53, 57
terpénoïde 127
test à l'iodoforme 109
testostérone 131
tétrahydrofurane 13
thalidomide 27
thiophène 13
thréonine 140
thymidine 148
thymine 148
TMS 172
toluène 13, 65
tosylamine 100
toxique 155
trans-estérification 116, 119
transmission 165
transmittance 165
triangle de Pascal 174
tricol 152
tripeptide 144
triplet 175
trois classes d'amines 96
tryptophane 133, 140
tyrosine 133, 140

U

unités isopréniques 126
uracile 148
uridine 148

V

valine 140
van der Waals 94
verrerie 152
vibration
d'élongation 163
de déformation 163
vitamine A1 128, 129
vitesse de la réaction 36, 75, 76
VSEPR 4

W

Walden 76
Wheland 66, 68, 69
Williamson 90, 92, 94, 136
Wittig 54, 106
Wolff-Kishner 106

X

xylène 13

Y

ylure de phosphore 106

Z

Z 25
Zaitsev 79, 90
zwitterion 142